

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
(Direktor Prof. Dr. med. T. Schwarz)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Kontrollierte, randomisierte Prüfung zur Bestimmung der Wirkung von WO1932 bei Behandlung weiblicher Mamma-CA Patienten mit Radiodermatitis

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Tanja Gau

aus Hamburg

Kiel 2014

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Proksch

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Schütze

Tag der mündlichen Prüfung: 26.02.2014

zum Druck genehmigt, Kiel, den 08.12.13

**gez.: Prof. Dr. Roider (Vorsitzender des Ausschusses
für Promotion)**

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	- 1 -
1.1	AUFBAU DER HAUT	- 1 -
1.2	FUNKTION UND AUFGABEN DER HAUT	- 2 -
1.3	MAMMAKARZINOM	- 3 -
1.3.1	<i>Epidemiologie Mammakarzinom</i>	- 3 -
1.3.2	<i>Risikofaktoren</i>	- 4 -
1.3.3	<i>Therapieverfahren</i>	- 5 -
1.3.3.1	<i>Radiotherapie</i>	- 5 -
1.4	RADIODERMATITIS	- 8 -
1.4.1	<i>Akute Radiodermatitis</i>	- 8 -
1.4.2	<i>Chronische Radiodermatitis</i>	- 10 -
1.4.3	<i>Pathophysiologie</i>	- 11 -
2	MATERIAL UND METHODEN	- 15 -
2.1	PROBANDEN.....	- 15 -
2.2	STUDIENDESIGN	- 16 -
2.2.1	<i>Evaluationskriterien</i>	- 16 -
2.3	ZIEL DER STUDIE	- 17 -
2.4	TESTPRÄPARAT	- 17 -
2.4.1	<i>Applikation des Studienpräparates</i>	- 18 -
2.5	TESTAREAL	- 19 -
2.6	MESSGERÄTE	- 19 -
2.6.1	<i>Tewametrie</i>	- 20 -
2.6.2	<i>Corneometrie</i>	- 21 -
2.7	UNTERSUCHUNGEN	- 22 -
2.8	STATISTIK	- 24 -
2.8.1	<i>Statistische Methode</i>	- 24 -
3	ERGEBNISSE	- 25 -
3.1	STRATUM CORNEUM HYDRATATION (ABB. 3)	- 25 -
3.2	TRANSEPIDERMALER WASSERVERLUST	- 27 -
3.3	ONS (RADIATION SKIN REACTION SCORING SYSTEM)	- 29 -
3.4	PRURITUS	- 31 -

3.5	UNERWÜNSCHTE NEBENWIRKUNGEN.....	- 32 -
4	DISKUSSION	- 33 -
4.1	ÖL-IN-WASSER EMULSION	- 33 -
4.2	LINOLSÄURE.....	- 34 -
4.3	TRANSEPIDERMALER WASSERVERLUST	- 35 -
4.3.1	<i>Störfaktoren der Tewametrie.....</i>	<i>- 35 -</i>
4.3.1.1	Hardening Effekt	- 36 -
4.4	HYDRATATION DES STR. CORNEUM	- 38 -
4.5	ONS (RADIATION SKIN REACTION SCORING SYSTEM)	- 40 -
4.6	STRAHENEMPFLINDLICHKEIT	- 40 -
5	ZUSAMMENFASSUNG	- 46 -
6	LITERATURVERZEICHNIS	- 49 -
7	ANHANG.....	- 67 -
7.1	KLASSIFIKATION DER RADIODERMATITIS:.....	- 67 -
7.2	ABB. 2 DÖRR: „CONSEQUENTIAL LATE EFFECTS”	- 68 -
7.3	TAB. 2: EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN DER STUDIE:	- 69 -
7.4	TAB. 3: DEMOGRAFISCHE MERKMALE:	- 70 -
7.5	ABB. 3 PATIENTENKOLLEKTIV	- 71 -
7.6	TAB. 4 RANDOMISIERUNGSLISTE:.....	- 72 -
7.7	TAB. 5 ZEIGT DIE STRATUM-CORNEUM-HYDRATATION (CORNEOMETRIE) BEI ALLEN DREI VISITEN IN EMULSIONS-BEHANDELTER UND UNBEHANDELTEN HAUT IM VERGLEICH:.....	- 73 -
7.8	TAB. 6 DIFFERENZ ZWISCHEN BESTRAHLTER UND UNBESTRAHLTER HAUT	- 73 -
7.9	TAB. 7: ZEITLICHER VERLAUF DES TRANSEPIDERMALEN WASSERVERLUSTES IN DER BEHANDLUNGS- UND KONTROLLGRUPPE GEMESSEN BEI DER 1.,2. UND 3. VISITE.:	- 74 -
7.10	TAB. 8 DIFFERENZ ZWISCHEN DER UNBESTRAHLTEN UND BESTRAHLTEN HAUT DER 3 VISITEN IN BEZUG AUF DEN TRANSEPIDERMALEN WASSERVERLUST:.....	- 74 -
7.11	TAB. 9: ONS SCORE DER BEHANDLUNGS- SOWIE KONTROLLGRUPPE ALLER 3 VISITEN: -	75 -
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	- 76 -
9	DANKSAGUNG	- 77 -
10	LEBENS LAUF	- 78 -

1 Einleitung

1.1 Aufbau der Haut

Die Haut ist eines der größten Organe des Menschen mit einer Gesamtfläche von 1,5-2 m², einem Gewicht von 3,5-10 kg und einer Dicke von 1,5-4 mm.

Bestandteile der Haut [1,2,86,146]:

a) Epidermis=Oberhaut

Die Epidermis ist ein verhorntes Plattenepithel mit einer Dicke von 30-300 µm, bestehend größtenteils aus den Zellen der Keratinozyten (>90%). Sie unterliegt einer dauernden Erneuerung.

Aufbau der Epidermis:

- Str. basale=Basalschicht
- Str. spinosum=Stachelzellschicht
- Str. granulosum=Körnerzellschicht
- Str. corneum=Hornschicht

Das Stratum corneum bildet die oberste Hautschicht, bestehend aus kondensierten, Keratin enthaltenen, flachen Zellen ohne Zellorganellen.

Das Stratum (Str.) basale ist eine stark proliferierende Zellschicht.

b) Dermis=Lederhaut

Die Dicke der Dermis beträgt insgesamt 1-3 mm

Aufbau der Dermis:

- Str. papillare=Zapfenschicht
- Str. reticulare=Netzschrift

c) Subkutis=Unterhaut

Lockeres Bindegewebe und Fettgewebe, welches die Haut mit den darunter liegenden Strukturen wie das Periost und Faszien verbindet.

Sie dient der Verschieblichkeit der Haut.

d) Adnexe=Hautanhangsgebilde

Hierbei handelt es sich um integrale Bestandteile, wie Haarfollikel, Hautdrüsen und Nägel

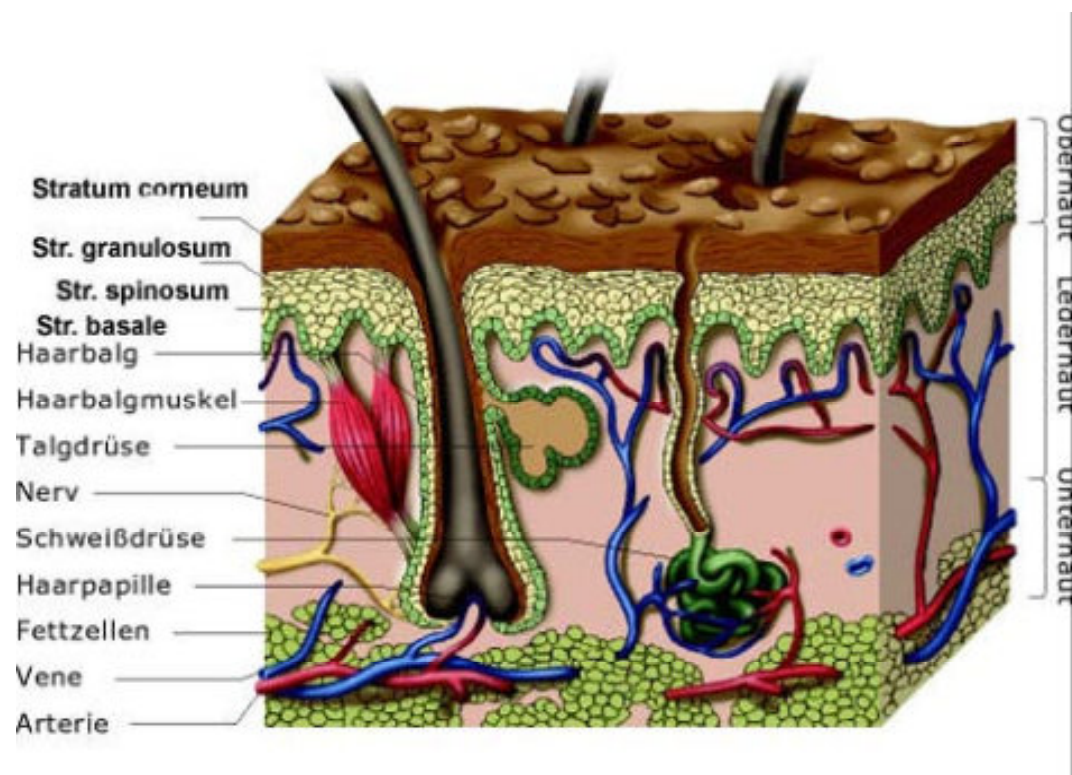


Abbildung (Abb.)1 Schematische Darstellung der Haut

1.2 Funktion und Aufgaben der Haut

Das Str. corneum als äußerste Schicht der Haut, bestehend aus proteinreichen Korneozyten, eingebettet in eine lipidreiche Intrazellulärmatrix, stellt eine **Penetrationsbarriere** für chemische Noxen und mikrobielle Eindringlinge nach außen und innen dar [81,120,123,135].

Die Haut erfüllt auch **Sinnesfunktionen** durch die verschiedenen Rezeptoren in der Haut, die für die Temperatur, Berührung, Schmerz und Juckreiz verantwortlich sind.

Durch die Zugfestigkeit, Dehnbarkeit und Elastizität der Haut wird ein **Schutz vor mechanischen Einwirkungen** von außen geboten.

Durch die Funktion der Epidermis mit den Keratinozyten und der Lipidschicht als äußere Barriere wird ein guter **Schutz vor Austrocknung** von innen nach außen sowie von Wärmeverlusten geboten [42,123].

Die Haut schützt den menschlichen Organismus auch bis zu einem gewissen Grad vor Strahlennoxen, insbesondere vor dem UV-Licht, indem sie Licht reflektiert und absorbiert [146].

Sollte es doch gelingen, dass Noxen die Barriere überwinden, z.B. bei geschädigter Haut, wird eine Immunreaktion eingeleitet. Die immunologische Barriere besteht aus einer angeborenen, unspezifischen Abwehrreaktion aus antimikrobiellen Peptiden mit Aktivierung von Makro-phagen und Granulozyten als Entzündungseinleitung sowie einer spezifischen Abwehrreaktion von T- u. B-Lymphozyten durch Antigenpräsentation der Langerhans-Zellen. Die angeborene, unspezifische Abwehrreaktion erfolgt vor der spezifischen Reaktion.

Durch die epidermalen Langerhans-Zellen werden die eingedrungenen Antigene abgefangen und dem Immunsystem präsentiert, so dass dieses adäquat reagieren kann [24,146].

Die Epidermis vereint die physikalische, die antimikrobielle und die immunologische Barriere in einem [120].

1.3 Mammakarzinom

1.3.1 Epidemiologie Mammakarzinom

Das Mammakarzinom hat die höchste Neuerkrankungsrate aller malignen Erkrankungen bei Frauen gefolgt vom Lungenkarzinom. Fast jede zehnte Frau ist davon betroffen.

Die Neuerkrankungen liegen bei fast 60.000 Frauen pro Jahr in Deutschland. Dies entspricht 27,8% aller Krebserkrankungen in dieser Geschlechtergruppe.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren. Die Häufigkeit nimmt mit steigendem Alter deutlich zu, es sind aber auch zunehmend junge Frauen betroffen [39,56,59,141].

Laut Angabe des Statistischen Bundesamtes gab es im Jahr 2009 17.066 Sterbefälle durch das Mammakarzinom. Dies entspricht 3,8% aller Todesursachen durch Krebserkrankungen und einer Mortalitätsrate von 17% [141].

Es zeichnet sich aber eine Zunahme der Neuerkrankungen [59] bei sinkender Mortalitätsrate [25,59] ab. Die verbesserte Überlebensrate kommt durch neue Erkenntnisse der Erkrankung und verbesserte Vorsorgebedingungen zustande, wie z.B. fast flächendeckende Mammographie-Screening, verbesserte Therapiekonzepte, familiäre Beratung bei genetischer Disposition und modifizierte Zeitintervalle beim Einbestellen der Patienten nach Diagnose von Vorstufen [5,6,8,22,39,59,88 109].

1.3.2 Risikofaktoren

Bei den Risikofaktoren des Mammakarzinoms spielen endogene sowie exogene Einflüsse eine gravierende Rolle [142].

Man geht ungefähr bei 10% der Pat. davon aus, dass eine genetische Variante vorliegt, bei 50% davon kann eine Mutation von den Tumorsuppressorgenen BReast CAncer1 (BRCA1) und BRCA2 nachgewiesen werden. Diese Mutation folgt einem autosomal-dominanten Erbgang.

Bei der Mutation von **BRCA1** beträgt das kumulative Lebenszeitrisko bis zu 85% und das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 45-50 Lebensjahren.

Das mittlere Erkrankungsalter bei einer Mutation von **BRCA2** liegt bei ungefähr 60 Jahren und das Risiko daran zu erkranken bei 40-70% [35].

Desweiteren liegen noch die nachfolgenden Risikofaktoren (RF) [8,56,142] vor:

- RF, die mit einem langen Östrogeneinfluss im Zusammenhang stehen, wie z.B. eine frühe Menarche und eine späte Menopause (Risikoerhöhung (RE) von 1,0-2,0)
- supraphysiologische Östrogenbehandlung in der Postmenopause (RE:1,0-3,0)
- höheres Alter (über 30 Jahre) bei ausgetragener Erstschwangerschaft (RE:3)
- Nulliparität (RE:1,5-2,3), eine Frau ohne Geburten

- benigne Mammaerkrankungen wie z.B. die Mastopathie
- generell ansteigendes Risiko mit dem Alter
- ethnische Faktoren
- gestörtes Östrogen-Gestagen-Verhältnis (Gestagenmangelhypothese)
- Mammakarzinom der kontralateralen Brust (RE:>10)
- Alkohol (>20 g Ethanol/Tag)
- Adipositas, besonders postmenopausal (RE:2-3)

1.3.3 Therapieverfahren

Zur Behandlung des Mamma-Karzinoms stehen kombinierte Verfahren zur Verfügung. Man bedient sich interdisziplinärer Kooperationen um optimale Behandlungsziele zu erreichen. Die tragenden Bausteine des Konzepts stellen die Operation, Chemotherapie, Hormontherapie, die Antikörpertherapie und die Strahlentherapie dar [39,68,56,134,140].

Bei den Therapieentscheidungen werden individuelle Faktoren berücksichtigt.

Die angedachte Behandlung ist abhängig vom Alter der Frau, vom Nodalstatus, der Tumorgroße, dem Grading, dem Hormonrezeptorstatus und der Tatsache, ob die Frau sich in einem prä- oder postmenopausalen Zustand befindet.

Diese Faktoren werden herangezogen, um einen bestmöglichen Therapieplan zu erstellen, so dass dieser zum größtmöglichen Behandlungserfolg führt [39,56,142].

1.3.3.1 Radiotherapie

Die Wirkung der Bestrahlung beruht auf der Energieübertragung auf das durchstrahlte Gewebe in Streuprozessen. Für die Antitumorwirkung sind Treffer und Schäden an der Erbsubstanz der Zellen-DNA verantwortlich, insbesondere Doppelstrangbrüche. Schäden, die die Reparaturfähigkeit der Tumorzelle überschreiten, hindern sie an der Vermehrung (Mitose) oder bringen sie sogar unmittelbar zur Apoptose.

Zur Wirkung müssen immer mehrere Treffer in enger räumlicher und zeitlicher Nähe eintreten. Daher ist die Dosis-Wirkungsbeziehung einer beliebigen Gewebsreaktion immer sigmoid (S-förmig) mit zuerst langsamem, dann schnellerem Anstieg und

zuletzt erfolgt dann die Sättigung. Die Normalgewebe zeigen etwas geringere Wirkungen als der Tumor, das heißt ihre S-Kurve liegt weiter rechts im höheren Dosisbereich. Die optimale Strahlendosis erreicht im Durchschnitt >90 % Tumorvernichtung bei <5 % schweren Nebenwirkungen. Als ionisierende, hochenergetische Strahlen werden vorwiegend Gammastrahlen, Röntgenstrahlen, Elektronenstrahlung, Protonen, Neutronen und schwere Ionen verwendet.

Die adjuvante perkutane Strahlentherapie der gesamten verbliebenen Brust ist bei R0-Resektion (Tumor ist mikroskopisch und makroskopisch nicht mehr nachweisbar), nach brusterhaltender Operation [56,97,154] oder bei R1-Resektion (mikroskopisch sind noch Tumoranteile sichtbar) und bei fehlender Möglichkeit zur Nachresektion nach Mastektomie indiziert [39].

Die brusterhaltende Operation kann bei einer passenden Relation von Tumorgröße zum Volumen der Brust, bei nicht zu kleiner Brust und bei Nichtinfiltration von Haut oder Muskel durchgeführt werden.

Die Mastektomie wird bei einem ungünstigen Verhältnis von Brustgröße und Tumor, also bei einem zu großen Tumor in Bezug auf das Volumen der Brust, bei Vorliegen eines multizentrischen Tumors oder auf den Wunsch des Pat. hin durchgeführt [39,89,142].

Die Radiotherapie ist heute bei allen Tumoren, unabhängig von der T- und N Kategorie integraler Bestandteil der brusterhaltenden Therapie, es ist quasi ein unverzichtbarer Anteil [22,97].

Die TNM Klassifikation ist ein System zur Stadieneinteilung, wobei das T für die Tumorgröße u. -ausdehnung, das N für den Nodalstatus (befallene Lymphknoten) und das M für die Fernmetastasen steht.

Die Strahlentherapie senkt die Rate an nichtinvasiven Brust-Rezidiven und invasiven Mammakarzinomen nach regelgerechtem operativen Verfahren signifikant [26,32,39,126,140]. Ein durch zahlreiche Studien gesicherter Effekt ist eine Erhöhung der lokalen Tumorkontrolle. Die Lokalrezidivrate sinkt dabei von 30 – 40% ohne, auf 5 – 10% mit postoperativer adjuvanter Strahlentherapie [32,49,61,72,82,131,133].

Die Radiotherapie wird so durchgeführt, dass die komplett verbliebende Mamma einschließlich der angrenzenden Thoraxwand [39,56,140] fraktioniert bestrahlt wird.

Fraktionierte Bestrahlung bedeutet, dass die Gesamtdosis in kleineren Einzeldosen portioniert wird. Die Gesamtdosis sollte 50 Gray (Gy) in konventioneller Fraktionierung betragen, z.B. 5×1,8-2,0 Gy/Woche [31, 39,61,131].

Man bedient sich heute in den meisten Fällen hochenergetischer Photonenstrahlen eines Linearbeschleunigers [128,140,148].

Zusätzlich wird eine Boost-Bestrahlung empfohlen, dies ist eine Dosisaufsättigung im Bereich des Tumorbettes, da dies die lokale Rezidivrate in allen Altersgruppen senkt [7,14,112,129,140]. Den meisten Profit tragen aber jüngere, prämenopausale Patientinnen (Pat.) mit einem hohen Rezidivrisiko und einem hochgradig-invasiven Tumorbefall [85,140]. Die Durchführung der Dosisaufsättigung, der Boost-Bestrahlung, im Bereich des Tumorbettes begründet sich auf der Tatsache, dass sich die höchste Anzahl der Lokalrezidive im Bereich des Tumorbettes befindet [22,72]. Bei der Dosisaufsättigung werden häufig Elektronen genutzt [140].

Hautreaktion nach Strahlentherapie

Durch die ionisierenden Strahlen, die eingesetzt werden, entstehen Strahlenschäden auf der Haut, die sogenannte Radiodermatitis, die u.a. als Erythem, Pruritus, Desquamation, Haarverlust, Ulzerationen, Hämorrhagien, Nekrosen, Atrophien, Teleangiektasien auftreten kann. Sie stellt oftmals einen limitierenden Faktor in der Behandlung dar [79,101,136]. Durch die ionisierenden Strahlen entstehen Schäden in der Zellfunktion. Es kommt zu Veränderung in der zellulären Struktur, insbesondere in der DNS und in der Zellkernmembran. Der Zellmechanismus kann nicht mehr ordnungsgemäß ablaufen [102,132]. Diese Schädigung der Haut wurde bereits 1902 erstmalig wissenschaftlich beschrieben [57].

Das Ausmaß der Strahlenschäden ist abhängig von mehreren Faktoren, wie der Strahlendosis, der Art der Bestrahlung, der Bestrahlungsdauer, der Größe des Bestrahlungsfeldes sowie der Lokalisation der Bestrahlung [1,18,79,102,117,147].

Weitere Faktoren, die das Ausmaß der Strahlenschäden bestimmen können, sind das Alter, Rauchen, Körpergewicht, Brustgröße, Hautkrebs in der Vergangenheit, schlechter Lymphabfluss, allgemeiner Gesundheits- und Ernährungszustand, chronische Erkrankungen, individuelles Verhalten hinsichtlich der Radiosensitivität der

Haut, frühere Exposition ultravioletter Strahlung, Geschlecht und genetische Dispositionen [18,99,116].

Generell wird die akute von der chronischen Radiodermatitis unterschieden.

Die akute Radiodermatitis tritt innerhalb von 90 Tagen nach Bestrahlung, meist nach 2-3 Wochen auf [79,101,102,135].

Bei den akuten Veränderungen ist vor allem die Epidermis betroffen. Es entsteht eine Schädigung der Stammzellschicht des Str. basale. Dadurch kommt es zu einer verminderten Bereitstellung von Zellen im Str. spinosum [41,102,132]. Es entsteht ein Zustand der Disbalance [101]. Bereits ab der 3. Woche unter fraktionierter Bestrahlung kommt es zu einer Verarmung der Basalzellen, die zwischen der 4. und 5. Woche ihren niedrigsten Wert erreichen [1,2]. Die Strahlenempfindlichkeit ist umso größer, je mehr die Zelldifferenzierung abnimmt und je stärker die Zellproliferation ist [132].

Die klinische Ausbildung variiert von mild ausgeprägt bis zu einer extrem starken Ausprägung, so dass sie lebens einschränkend ist [101,102]. Sie hängt im Wesentlichen von der Dicke des Str. corneums ab. Daraus lässt sich ableiten, dass die Strahlenfolgen an der Fußsohle und Handinnenfläche am geringsten ausgeprägt sind. Die Brust weist eine mittlere Empfindlichkeit auf [1,64,78]. Bestimmte Körperregionen besitzen eine größere Toleranz gegenüber der Strahleneinwirkung als andere. Die Fußsohle und die Handinnenfläche weisen weniger Reaktionen auf als z.B. die Kopfhaut oder die Haut an Nacken und Rücken [1,64].

1.4 Radiodermatitis

1.4.1 Akute Radiodermatitis

Die **akute Radiodermatitis** lässt sich nach dem National Cancer Institute in 4 verschiedene Grade unterteilen (s.auch Tab. 1).

Bei dem **Grad 1** spricht man von dem reversiblen „Früherythem“. Es handelt sich um ein flächenhaftes Erythem, welches nach kurz nach der Exposition auftreten und innerhalb von Stunden bis Tagen wieder nachlassen kann [79,102,135]. Es tritt be-

reits nach einer Dosis von 3-4 Gy auf und kann bei Strahlendosen ab 6 Gy in ein düster-rotes Erythem mit einem Maximum nach 2 Wochen übergehen. Ursächlich für die erythematösen Hautreaktionen scheint eine lokale Entzündungsreaktion durch Aktivierung proteolytischer Enzyme, einhergehend mit einer erhöhten Kapillarpermeabilität [78,79,101,102,147] sowie einer Neovaskularisation [101] zu sein. Es ist charakterisiert durch eine stark dunkelrote Hautverfärbung mit epidermalen Veränderungen [78,79,135].

Desweiteren kann Pruritus, passagerer Haarverlust, Schuppung, Dyspigmentation auftreten [1,79,101,102,125,135]. Der Haarverlust sowie die Schuppung und Trockenheit der Haut sind durch die Verletzung der Talgdrüsen und Haarfollikeln begründet. Die Hautanhangsgebilde, wie die Haare, Talgdrüsen und Schweißdrüsen in bestrahlten Arealen werden ebenfalls geschädigt und reagieren noch sensibler auf Bestrahlung als das übrige Gewebe. Hierbei kommt es hier zu einem Funktionsausfall dieser [64].

Diese sogenannte „Radiodermatitis sicca“ (trockene Radiodermatitis) kann bei höherer Strahlendosis, oberhalb von 45-50 Gy [1], in eine „Radiodermatitis exsudativa“, eine feuchte Radiodermatitis übergehen. Das feuchte Milieu entsteht durch die zunehmende Epitheliolyse, bei der verstärkt seröse Flüssigkeit austritt [2].

Grad 2 wird beschrieben durch das sogenannte „Haupterythem“, welches Ausdruck einer entzündlichen Reaktion der epidermalen Basalzellen darstellt. Im weiteren Verlauf kann es zur Hautatrophie mit Teleangiektasien und bleibendem Verlust der Haare, Talgdrüsen und Nägel sowie zu einer feuchten Desquamation („Radiodermatitis exsudativa“) führen.

Die feuchte Desquamation, bei der als funktionelle Veränderung ein Serumaustritt besteht, zeichnet sich durch eine epidermale Nekrose, fibrinöse Exsudate und häufig durch beträchtliche Schmerzen aus.

Es tritt gewöhnlich 4 bis 5 Wochen nach Exposition bei einer Dosis von 40-50 Gy auf [1,97,102].

Grad 3 der Radiodermatitis ist gekennzeichnet durch eine konfluierende, feuchte Desquamation, die nicht auf die Hautfalten begrenzt ist, sondern über diese hinausgehen kann. Diese feuchten Epitheliolysen, meist ab 60 Gy auftretend, heilen

in der Mehrzahl der Fälle innerhalb von 2-3 Wochen nach dem Beenden der Bestrahlung ab [2,64,79,97].

Das Auftreten von Hautulcera (Gewebedefekt über die Basalmembran des Str. basale hinaus), Blutungen und Nekrosen zeigt den **Schweregrad 4** an. Dieses Stadium heilt meist nur unter Narbenbildung ab [79,97].

“Consequential late effect”

Bei sehr hohen Bestrahlungsdosen, mehr als 60 Gy, kann das Risiko persistierender feuchter Epitheliolysen bestehen. Sollten die akuten Hautveränderungen nach Abschluss der Bestrahlung nicht abheilen bzw. behandelt werden, können die akuten Veränderungen in chronische Ulzerationen oder Nekrosen auch der tieferen Strukturen, einschließlich der Knochen, übergehen. Man spricht von dem „**consequential late effect**“ [41,138] wenn sich aus starken Akutreaktionen Spätfolgen entwickeln.

Diese müssen differenziert gegenüber den Spätschäden der chronischen Radiodermatitis betrachtet werden, die Jahre nach der Behandlung auftreten können und nicht mit einer akuten Radiodermatitis in Bezug stehen müssen.

1.4.2 Chronische Radiodermatitis

Die **chronische Radiodermatitis** kann Monate bis Jahre nach Exposition von Röntgenstrahlen in Erscheinung treten. Sie kann als Folge einer akuten Radiodermatitis oder auch davon unabhängig auftreten.

Über einen längeren Zeitraum wiederholte Bestrahlungen, auch geringe Dosen, die ursächlich nicht zu einer akuten Radiodermatitis führten, können Jahre später zu einer chronischen Radiodermatitis führen [64,79].

Die Ausprägungen können sehr stark variieren von z.B. fast transient wie bei dem ödematösen Brustödem, das sehr kurzlebig sein kann und oftmals in dem ersten Jahr nach Erscheinung wieder abheilt, bis zu anhaltenden Spätschäden [1,79].

An weiteren strukturellen Schäden tritt das klinische Erscheinungsbild der poikilodermatitischen Haut mit einer Hypo- oder Hyperpigmentation auf, die häufig nach

Ruptur der dermoepidermalen Junktionszone beobachtet wird und durch die Stimulation der Melanozyten bzw. einem Fehlen dieser als Resultat der Strahlenexposition zustande kommt [64,79,101,155]. Desweiteren können Hyperkeratosen, Atrophien, Ulcera, Haar- und Schweißdrüsenverlust, Teleangiektasien sowie Nekrosen und Fibrosen [16,64,78,102,148,150,155] auftreten.

Persistierende Teleangiektasien werden sehr häufig nach Boost-Bestrahlungen und akuter Radiodermatitis Grad 3 und feuchten Desquamationen durch mikrovaskuläre Verletzungen beobachtet [18].

Auf dem Boden einer chronischen Radiodermatitis kann sich noch viele Jahre danach, häufig noch 10-25 Jahre später, ein Hauttumor entwickeln, wie Z. B. ein Basalzellkarzinom, Melanom, Sarkom, Plattenepithelzellkarzinom [150].

1.4.3 Pathophysiologie

Die Radiotherapie beeinträchtigt und stört die Mitosevorgänge und Reproduktion der Basalzellen des sich physiologisch ständig erneuernden Organs durch die Absorptionsvorgänge der ionisierenden Strahlen und damit verbundenen DNA Schäden [37,102,148]. Somit ist die Erneuerung und damit folglich die Heilung der Haut behindert bzw. nicht mehr gegeben, es entsteht eine komplexe Wunde [37]. Betroffen sind auch tiefer gelegene Strukturen, wie die Haarmatrixzellen, Fibroblasten und kutane Gefäße. Durch die Schädigung der Haarmatrixzellen resultiert ein Haarverlust. Die Haarfollikel können gänzlich fehlen [66,106]. In einem Tierversuch wurde festgestellt, dass Prostaglandine als protektives Agens wirken kann. Mäusen wurde topisch oder systemisch Prostaglandin E₂ (16 dm PGE₂) appliziert und dabei erkannt, dass es die Haarfollikel der Mäuse vor einem Verlust und einer Alopezie schützen konnte [58].

Durch die strahleninduzierte Veränderung des Gewebes werden intrazellulär freie Radikale freigesetzt, die Lipide, Proteine und Kohlenhydrate verändern und einen DNA-Schaden induzieren. Die DNA Schädigung führt zu einer Proliferationshemmung und somit zu einer Einschränkung der Zelle zur Reparatur [102,106,148].

Ionisierende Strahlung induziert die Transkription von proinflammatorischen Zytokinen (Interleukin (IL)-1,3,5,6 und Tumornekrosefaktor (TNF)- α , Chemokinen (IL-8), Rezeptortyrosinkinasen (Epidermal-Growth-Factor-Receptor (EGF-R)) und Adhäsionsmolekülen in epidermale Keratinozyten, dermale Fibroblasten und kutane Endothelzellen. Hierdurch kommt es zu lokalen Entzündungsreaktionen bis hin zum Gewebeuntergang durch die Rekrutierung und Akkumulation von zirkulierenden Granulozyten [21,107].

Die akute Verletzung ist eine Folge eines Ungleichgewichtes zwischen den Reparaturmechanismen durch die Verminderung und Beeinflussung von funktionellen Stammzellen, Regeneration der Zellen, Zellumsatz, der gegenüberstehenden Entzündung sowie der epidermalen Apoptose und Nekrose [2,66,106].

Durch die Exposition mit Röntgenstrahlen werden die Stammzellen geschädigt, die für die Zellerneuerung zuständig sind und die Langerhans-Zellen nehmen quantitativ ab, so dass auch immunologische Prozesse gestört sind. Im Zusammenspiel mit dem Entzündungsprozess und einer Expression von Adhäsionsmolekülen, wie z.B. das intrazelluläre Adhäsionsmolekül 1 bewirkt es einen Zusammenbruch der kutanen Barrierefunktion, einer bakteriellen Kolonisation, folglich einer Superinfektion und einer Superantigen-Produktion. Superantigene können die Zytokinproduktion von aktivierten Antigen-präsentierenden Zellen und T-Zellen hochregulieren, woraus ein ansteigendes Entzündungsverhalten und eine Hautdefekt resultieren [75,78].

Bei der Zellverletzung und Störung der epidermalen Barriere wird u.a. IL-1 α freigesetzt. IL-1 α erhöht die Gefäßpermeabilität und erleichtert das Auswandern von Zellen ins Gewebe. Es wird durch die Sekretion von IL- α eine Interaktion zwischen Epithel- und Mesenchymzellen geschaltet. Dieser Prozess und somit jede Exposition der Röntgenstrahlen führt zu einer weiteren Einwanderung von inflammatorischen Zellen und somit zu einer weiteren Verletzung des Gewebes [23,108].

Weiterhin ist die Wundheilung durch die Hemmung des regulären Granulationsgewebes, einer ausgeprägten Angio- und Fibrogenese, gestört.

Eine sehr gravierende Rolle bei der Entstehung einer Fibrose bei der chronischen RD spielt der transforming growth factor- β (TGF- β),

der das Zellwachstum hemmen und Gewebeumbau betreiben kann [96,108]. TGF- β ist ein Mediator, der an vielen Prozessen beteiligt ist, wie z.B. an Entzündungen, Immunantworten, Wundheilung. TGF- β kann Fibroblasten aktivieren, so dass diese extrazelluläre Matrixproteine exprimieren, die keinem Regulationsmechanismus unterliegen. Es somit zu einer unregulierten Bindegewebsvermehrung [27,50,107].

In einer Studie von Canney wurde TGF- β in dem durch Bestrahlung fibrotisch umgebauten Gewebe hochreguliert entdeckt, nicht aber bei der unbestrahlten Kontrollgruppe [27].

In vivo führte es insgesamt zu einer Stimulation der Proliferation von Endothelzellen und zu einer Hemmung der Epithelzellen betreffend des Wachstums sowie zu einer Verklumpung der kleinen Gefäße.

Hierbei wurde in einem Tiermodell mit Mäusen, die einen downstream Mediator, Smad3, erhielten, bei denen somit TGF- β inhibiert wurde, entdeckt, dass diese Mäuse weniger unter Bestrahlungsschäden litten als die der Kontrollgruppe [50].

TGF- β , fibroblast growth factor (FGF) und platelet-derived growth factor (PDGF), Wachstumsfaktoren, wirken als Chemotaxine auf die Fibroblasten, so dass diese zur Proliferation angeregt werden.

Die Fibroblasten können ebenfalls anhaltend geschädigt sein. In Fibroblastenzellkulturen wurde unmittelbar nach Bestrahlung eine Induktion von Differenzierungsvorgängen beobachtet [74] und im Zuge dessen eine Kollagenvermehrung [107,147,148].

Die Entstehung von Teleangiektasien ist noch nicht abschließend geklärt. Es wird aber vermutet, dass es durch das Entzündungsgeschehen, der mikrovaskulären Schädigung und durch die Freisetzung von PDGF und dem FGF durch geschädigte Endothelzellen entstehen kann. Histologisch sind erweiterte rarefizierte Gefäße und eine Epidermisatrophie sichtbar [1,74].

Bei der Rarefizierung handelt es sich um eine permanente Abnahme der Kapillardichte und wird vermutlich durch Strahlenschäden an den Kapillarendothelzellen verursacht. Die Funktion der Zelle wird dabei eingeschränkt, dieses kann z.B. im Enzymgehalt der Zelle liegen und somit zu einem Untergang ganzer Kapillaren führen [149]. Im Zuge der Rarefizierung der Gefäße und durch die zunehmende

Einengung der Gefäße, im Rahmen einer Fibrose, resultiert durch die Unterversorgung eine Gewebeatrophie [74].

Bei Entstehung einer Blase an der Haut nach Bestrahlung sollte darauf geachtet werden, dass diese nicht rupturieren, sich infizieren und eine Superinfektion nach sich ziehen. Hierbei sollte ein besonderes Augenmerk auf Bakterien gelegt werden, deren bakterielle Proteine als Superantigene agieren können, wie z.B. der *Staphylococcus aureus*. Superantigene können die Zytokinproduktion von aktivierten Antigen-präsentierenden Zellen und T-Zellen hochregulieren, woraus ein ansteigendes Entzündungsverhalten und ein weiterer Hautdefekt resultieren kann [75,158].

1.5 Fragestellung

Eine Nebenwirkung der Strahlentherapie ist die Radiodermatitis. Diese Arbeit befasste sich mit der Fragestellung, ob die genutzte Öl-in-Wasser-Emulsion (WO 1932), ein Medizinprodukt der Klasse 2a, die Strahlendermatitis aufgrund seiner okklusiven und wasserbindenden Wirkung verringern kann. WO 1932 ist eine Emulsion der Firma Wolff, Bielefeld. Ein sehr ähnliches Produkt der Firma Wolff, die Linola Emulsion, wird seit Jahren empirisch zur Behandlung der Strahlendermatitis genutzt. Eine Evaluation mit modernen wissenschaftlichen Methoden bei Strahlendermatitis erfolgte bisher nicht.

Hauptkriterium: Der Effekt der relativen Hautfeuchtigkeit in der behandelten Gruppe ist signifikant größer als in der Kontrollgruppe zur 2. Visite.

Nebenkriterien: Hydratation der Haut am letzten Tag der Studie, transepidermaler Wasserverlust in der 1., 2. und 3. Visite, Ausprägungsgrad eines Hauterythems, Hautverträglichkeit des Produktes, Lebensqualität der Patienten mit Haut- und Krebserkrankungen, Hautzustand und Produktzufriedenheit (bewertet vom Probanden).

2 Material und Methoden

Die klinische Untersuchung der vorliegenden Arbeit fand im Zeitraum von Februar 2008 bis Januar 2009 in den Räumen der Klinik für Dermatologie sowie in der Klinik für Radiologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, statt.

Die Studie begann nach dem positiven Votum der Ethikkommission.

Gemäß der Empfehlungen der Ethik Kommission wurden die Probanden schriftlich und mündlich über den Studienverlauf und potentiellen Risiken anhand einer ausführlichen Probandeninformation (Probandeninformation Nr. LNS 01/2005, 251111 BS) aufgeklärt.

Die Probanden erklärten sich schriftlich bereit und konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen von der Studie zurücktreten.

Die gesamten Daten wurden anonymisiert erhoben und ausgewertet.

2.1 Probanden

In der Auswertung der Studie wurden 64 Prob. berücksichtigt, wobei 34 der Prob. in der Gruppe der Behandelten waren und 30 der Prob. in der Kontrollgruppe. Bei den Personen handelte es sich um Frauen mit einem Mammakarzinom (Mamma-Ca), die postoperativ mit einer Gesamtdosis von 50 Gray (Gy) fraktioniert in Höhe von 2,0 Gy 5 mal/Woche bestrahlt wurden. Desweiteren erhielten die Pat. im Anschluss noch eine Boost Bestrahlung in Höhe von 10-16 Gy.

Die Bestrahlungsperiode war bei Studienbeginn abgeschlossen.

Es wurden festgelegte Ein- und Ausschlusskriterien beachtet, die in Tab. 2 des Anhangs ersichtlich sind.

Die Prob. durften während der gesamten Studie nicht baden, schwimmen, saunieren sowie Pflegeprodukte, Cremes und Öle auf die entsprechenden Areale auftragen.

Es gab keine signifikanten Unterscheidungsmerkmale bevölkerungsstatistisch zwischen den einzelnen Gruppen. Das Patientenkollektiv bezüglich Alter, Körpergewicht in kg und Körpergröße in cm ist in Tab. 3 ersichtlich.

Patientenpopulation

In die Studie sind 68 Pat. randomisiert eingeschlossen worden. Insgesamt blieben am Ende der Studie 30 Pat. unbehandelt und zählten zur Kontrollgruppe.

34 Pat. zählten zur Behandlungsgruppe und sind mit dem Präparat WO 1932 behandelt worden. 4 Pat. sind aus der Studie rausgefallen.

2.2 Studiendesign

Es handelte sich um eine prospektive, kontrollierte und informationsoffene Studie, bei der dem Studienteilnehmer als auch dem Studienorganisator der Wirkstoff und seine Dosierung bekannt waren. Die Studie wurde mit zwei Gruppen durchgeführt, eine Kontroll- und eine Testgruppe, die das Testpräparat applizierte.

Die Einteilung der Probanden in die Studie, zur Kontroll- oder Testgruppe zugehörig, erfolgte randomisiert nach dem Schema der Tab. 4.

Die Randomisierungsliste wurde aufgestellt von der Gesellschaft für Biometrie und Psychometrie GbR, Bielefeld.

2.2.1 Evaluationskriterien

Primärer Endpunkt:

- Verbesserung der Hydratation am 8. Studientag verglichen mit dem 1. Studientag, Messmethode (MM): Corneometrie

sekundärer Endpunkt:

- Hydratation der Haut am Ende der Studie
Messpunkt (MP): Tag 43 teilweise verlängert bis Tag 71
MM: Corneometrie
- Transepidermaler Wasserverlust der Haut
MP: Tag 1, 8, 43 bzw. 71
MM: Tewametrie

- Hautreaktionen eines Erythems

MP: Tag 1, 8, 43 bzw. 71

MM: ONS Score

Desweiteren:

- Hautverträglichkeit des Produktes
- Lebensqualität der Patienten mit Hauterkrankungen
- Lebensqualität der Patienten mit Krebserkrankungen
- Hautzustand, bewertet vom Probanden
- Produktzufriedenheit, bewertet vom Probanden

2.3 Ziel der Studie

Ziel der Studie war es zu beweisen, dass die Testgruppe, die WO 1932 behandelte Gruppe, im Vergleich zu der unbehandelten Kontrollgruppe eine schnellere Normalisierung der Hautfeuchtigkeit zum Tag 8 erreichen konnte.

Die aufgestellte Hypothese lautete:

$H_0: D_U[t_0-t_1] \geq D_L[t_0-t_1]$ vs. $H_1: D_U[t_0-t_1] < D_L[t_0-t_1]$

Der Effekt der relativen Hautfeuchtigkeit in der behandelten Gruppe ist signifikant größer als in der Kontrollgruppe zum Tag 8.

H_0 : Nullhypothese

H_1 : Alternativhypothese

t_0 : Tag 1 (Baseline) der Studie

t_1 : Tag 8 der Studie

D_L : behandelte Gruppe

D_U : Kontrollgruppe

2.4 Testpräparat

Der Name des Präparates lautet: WO 1932© und wurde von der Firma Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel, Bielefeld, zur Verfügung gestellt. Es handelt sich um ein Medizinprodukt der Klasse 2a, welches bei einer epidermalen

Hautbarrierestörung indiziert ist. Es entspricht weitgehend der bekannten kommerziell erhältlichen Linola Emulsion.

Bei dem Testpräparat handelte es sich um eine Öl-in-Wasser Emulsion (Hautcreme) mit den nachfolgenden Substanzen:

Wasser (gereinigtes), Carbopol 980 NF, Bienenwachs, Ceteareth-3, Decyloleat, Glycerolmonostearat 40-55%, Stearinpalmitsäure, Linolsäuren, Phenoxyethanol, Trometamol

2.4.1 Applikation des Studienpräparates

Die Anwendung erfolgte laut Studienprotokoll.

Die Prob. aus der Testgruppe sollten zweimal täglich über 43 bzw. 71 Tage auf eine Fläche von ca. 100 cm² der bestrahlten Brusthaut eine auf die Fingerspitze passende Menge nutzen (one finger tip). Die tägliche Anwendung wurde mit Datum und Uhrzeit (Stunde und Minute) in einem dafür vorgesehenen Tagebuch von den Prob. vermerkt.

Eine Fingerspitzeinheit umfasst einen Salbenstrang von der Länge des Zeigefingerendgliedes eines Erwachsenen, bei einer Tubenmündung von 5 mm Durchmesser. Es entspricht in etwa 0,43 g bei einer erwachsenen Frau. Somit wurde eine ungefähre Dosis von 1 g pro Tag und eine Gesamtdosis von 42 g bei der zuerst vorgesehenen Studiendauer von 43 Tagen berechnet. Die tatsächlich genutzte Dosis wurde im Anschluss an die Studie berechnet, indem die Gewichts Differenz der ausgegebenen Tuben mit denen der gebrauchten, zurückgegebenen Tuben errechnet wurde. Von den 34 Prob. aus der Behandlungsgruppe erhielten 19 Prob. eine Cremetube und 15 Prob. erhielten zwei Cremetuben. Dies wurde dann als Gesamtdosis berechnet. 5 Prob. (Nr. 47, 49, 52, 55 und 57) konnten nicht in die Gesamtrechnung miteinfließen, da die zweite Tube nicht zurückgegeben wurde.

Es konnte eine **durchschnittliche Gesamtdosis von 48,5 g +/-21,0 g (Standardabweichung)** und eine **täglich genutzte durchschnittliche Dosis von 1,05 g +/- 0,42 g (Standardabweichung)** für 29 Prob. berechnet werden. Dies entspricht in etwa dem im Vorwege kalkulierten Wert.

An den Tagen, an denen die Prob. zur Vorstellung in die Dermatologie kamen, wurde die 1. Applikation des Tages von dem Versuchsleiter im Anschluss an die Messungen vorgenommen.

Die Haut durfte ausschließlich mit einem von der Firma Wolff zur Verfügung gestellten Waschprodukt über die gesamte Studiendauer gereinigt werden und sollte vor Applikation der Studienmedikation bereits gereinigt worden sein.

Es handelte sich bei dem erlaubten Waschprodukt um einen sehr sensitiven Reinigungsschaum, eine Basispflege für jeden Hauttyp, der Firma Dr. Kurt Wolff, Bielefeld.

2.5 Testareal

Das Testareal wurde im Vorfeld von der Strahlentherapie festgelegt und mit einem wasserfesten Stift eingezeichnet und dann in der Dermatologie auf einer entsprechenden Plastikfolie eingezeichnet und festgehalten, so dass zu jeder Messung exakt das gleiche Feld getestet werden konnte.

Die Messfelder wurden wie folgt festgelegt:

Behandlungs-Gruppe:

Drei repräsentative Stellen an der bestrahlten und behandelten Brust innerhalb des Testfeldes sowie drei repräsentative Stellen an der unbestrahlten, unbehandelten Brust innerhalb eines adäquaten Quadranten auf der kontralateralen Seite.

Kontroll-Gruppe:

Drei repräsentative Stellen an der bestrahlten, aber unbehandelten Brust innerhalb des Testfeldes sowie drei repräsentative Stellen an der unbestrahlten und unbehandelten Brust auf der kontralateralen Seite.

2.6 Messgeräte

Die Messungen wurden an den Tagen 1, 8, 43 bzw. 71 durchgeführt. Die Messungen wurden unter standardisierten Laborbedingungen durchgeführt.

Vor den Messungen akklimatisierten die Prob. für mindestens 30 Minuten unter standardisierten Bedingungen in dem Raum, indem auch die Messungen

durchgeführt wurden. Der Raum enthielt eine gleichbleibende Temperatur von $\varnothing 20^{\circ}$ Celsius (C) $\pm 1^{\circ}$ C sowie eine gleichbleibende Luftfeuchtigkeit von $45 \pm 2\%$.

Die Prob. lagen dabei auf dem Rücken mit einem unbedeckten Testareal.

Im Anschluss der Messungen wurden die Ergebnisse in das dafür vorgesehene Case report field (CRF) eingetragen. Die Messungen sind bei jeder Untersuchung von der gleichen Person durchgeführt worden.

2.6.1 Tewametrie

Mit dem Tewameter TM 210® (Fa. Courage-Khazaka electronic GmbH, Köln) wurde der transepidermale Wasserverlust (TEWL) über die Haut gemessen. Hiermit kann eine Funktionsstörung der epidermalen Barriere nicht-invasiv verifiziert werden.

Der TEWL ist definiert als die Menge Wasser, die pro Zeiteinheit und Fläche über die Haut an die Umgebung abgegeben wird. Die Einheit beträgt $\text{g/m}^2/\text{h}$.

Das Messprinzip des Tewameters beruht auf dem 1. Fick'schen Diffusionsgesetz (1855) [111,156]:

Δm = Diffundierende Masse

Δt = Zeitdifferenz

D = Diffusionskoeffizient (konstant)

A = Grenzfläche (konstant)

$\Delta \sigma$ = Dichteänderung

Δl = Wegdifferenz

$$\frac{\Delta m}{\Delta t} = D * A * \frac{\Delta \sigma}{\Delta l}$$

Formel 1: Fick'sches Diffusionsgesetz

Die Diffusion $\Delta m / \Delta t$ sagt aus, wie viel Masse pro Zeiteinheit transportiert wird. Der Diffusionsstrom ist dem Inhalt der senkrecht durchtretenden Grenzfläche A und der Dichteänderung je Weglängeneinheit ($\Delta \sigma / \Delta l$) proportional. Hierbei drückt die Variable D den Diffusionskoeffizient von Wasserdampf in Luft aus. Die Grenzfläche und der Diffusionskoeffizient werden als konstant betrachtet, da die Messungen unter standardisierten Bedingungen durchgeführt worden sind.

Durch die Standardisierung der Messungen sind auch die Größen Wegdifferenz Δl und Zeitdifferenz Δt definiert. Somit bleiben die einzigen Variablen die diffundierte Masse Δm (die Menge Wasser, die durch die Haut tritt) und die Dichteänderung $\Delta \sigma$. Es kann durch die Messung von der Dichteänderung die diffundierende Masse bestimmt werden.

Der Tewameter besitzt eine Plastiksonde, die einen Hohlzylinder mit einem Durchmesser von 10 mm darstellt. Durch diese Sonde, welche mit einem leichten Druck auf die Haut der Prob. gehalten wird, strömt das von der Hautoberfläche verdunstete Wasser aus, es entsteht ein Dichtegradient zwischen Haut und umgebender Luft, welche durch zwei Sensorenpaare gemessen und mit einem Mikroprozessor ausgewertet wird.

Über diesen Dichtegradienten wird dann der TEWL errechnet.

2.6.2 Corneometrie

Mit dem Corneometer (CM 825, Courage & Khazaka) wurde die Hydratation des Stratum Corneum gemessen.

Bei der Corneometrie handelt es sich um eine nicht-invasive Messmethode. Bei der Messung wird die Sonde des Corneometers mit minimalem Druck für einige Sekunde senkrecht auf die Haut des Prob. aufgesetzt, dabei gelangt die Hornschicht in den Streubereich des Kondensatorfeldes. Es handelt sich um eine Kapazitätsmessung der Haut, wobei die unterschiedliche Dielektrizitätskonstante von Wasser ($\epsilon=80,1$ bei 20°C) und anderer Gewebeteile (normalerweise kleiner 7) genutzt wird. Die Kapazitätsänderung des Messkondensators wird vom Gerät in einen digitalen Messwert umgewandelt. Bei diesem Wert handelt es sich um eine Mischdielektrizitätszahl, die zur Kapazität des Messkondensators proportional ist. Daraus ergibt sich der Rückschluss, dass die Kapazität des Messkondensators bei hohem Wasseranteil besonders hoch ist [60,104,156].

An allen drei Prüftagen wurden pro Testfeld drei Messungen durchgeführt und die errechneten Werte wurden im Case Report Form (CRF) niedergeschrieben. Der Wert wird als dimensionsloser Wert bestimmt.

2.7 Untersuchungen

Die Studienteilnehmer wurden dreimalig untersucht. Die Untersuchungen fanden nach dem nachfolgenden Schema statt:

Tag 1:

Dermatologie:

- Ausgabe der Prüfpräparate und Tagebücher, in denen ein eventuell vorhandener Juckreiz und die zweimalige Anwendung der Studienmedikation mit Uhrzeit (Stunde sowie Minute) dokumentiert werden sollte
- erstmalige Produktanwendung (durchgeführt vom Versuchsleiter) sowie Einführung in die Produktanwendung
- Abfrage von unerwünschten Ereignissen (unabhängig, ob ein
- Kausalzusammenhang zur Studienmedikation bestand)
- Abfragen von eventuellen Begleiterkrankungen
- Messung des Hydratationszustandes der Haut mittels Corneometrie
- Messung des transepidermalen Wasserverlustes mittels Tewametrie
- Erfassen von Hautreaktionen durch die Bestrahlung mittels eines ONS-Scores zur Bewertung von Hautreaktionen nach Bestrahlung
- Erfassen der Lebensqualität von Pat. mit Hauterkrankungen/Krebserkrankungen mittels eines Fragebogens (Skindex 29 bzw. EORTC-QLQ C30/B23)
- Bewerten von Hautzustand und Juckreiz (vom Pat. durchgeführt) mittels einer visuellen Analogskala

Radiologie:

- Ein-und Ausschlusskriterien, Lokalisation des Testfeldes, Zuordnung/Randomisierung des Probanden in die entsprechende Gruppe (Kontroll- oder Testgruppe)
- Fotodokumentation

Tag 8:

Dermatologie:

- Messung des Hydratationszustandes der Haut mittels Corneometrie
- Messung des transepidermalen Wasserverlustes mittels Tewametrie
- Erfassen von Hautreaktionen durch die Bestrahlung mittels eines ONS-Scores
- Hautverträglichkeits-Überprüfung der Studienmedikation mittels visueller Analogskala (durch den Versuchsleiter)
- Bewertung des Hautzustandes (durch den Pat.) mittels visueller Analogskala
- Produktzufriedenheit (durch den Pat.) mittels visueller Analogskala
- Produktwirksamkeit prüfen (vom Versuchsleiter)
- Produktanwendung im Anschluss an die Messungen
- Kontrolle der Prüfpräparate und der Tagebücher
- Abfrage von unerwünschten Ereignissen (unabhängig, ob ein Kausalzusammenhang zur Studienmedikation bestand) und von Begleiterkrankungen

Radiologie:

- Fotodokumentation

Tag 43 bzw. 71

Dermatologie:

- Messung des Hydratationszustandes der Haut mittels Corneometrie
- Messung des transepidermalen Wasserverlustes mittels Tewametrie
- Erfassen von Hautreaktionen durch die Bestrahlung mittels eines ONS-Scores
- Bewertung des Hautzustandes (durch den Pat.) mittels visueller Analogskala
- Produktzufriedenheit (durch den Pat.) mittels visueller Analogskala
- Erfassen der Lebensqualität von Pat. mit Hauterkrankungen/Krebserkrankungen mittels eines Fragebogens (Skindex 29 bzw. EORTC-QLQ C30/B23)
- Rückgabe der Prüfpräparate und der Tagebücher

- Abfrage von unerwünschten Ereignissen (unabhängig, ob ein Kausalzusammenhang zur Studienmedikation bestand) und von Begleiterkrankungen

Radiologie:

- Ärztliche Untersuchung, einschließlich Puls- und Blutdruckmessung
- Fotodokumentation

2.8 Statistik

Die Statistik wurde auf Wunsch der Firma Wolff, die die Präparate zur Verfügung stellte von dem Statistiker Prof. Theodor W. May, Gesellschaft für Biometrie und Psychometrie GbR, 33617 Bielefeld, durchgeführt.

2.8.1 Statistische Methode

Es wurde der einseitig-gerichtete t-Test, alternativ dazu der Mann-Whitney Test, zugrunde gelegt. Dieser Test vergleicht einen Mittelwert einer Stichprobe mit einem vorgegebenen Sollwert, so dass die vorher festgelegte Alternativhypothese verworfen oder bestätigt werden kann.

Das Signifikanzniveau, welches die Wahrscheinlichkeit angibt, die Nullhypothese H_0 zu verwerfen, betrug: $p < 0,05$. Der p-Wert quantifiziert die Wahrscheinlichkeit, dass das gefundene Testergebnis zustande kommt, wenn die Nullhypothese angenommen werden kann.

Der p-Wert wurde im Zusammenhang mit dem vorher festgelegten Signifikanzniveau ins Verhältnis gestellt.

Es wurde davon ausgegangen, dass man mit einer Wahrscheinlichkeit von 90% ein Konfidenzintervall erhält, das den unbekannten Erwartungswert überdeckt.

Das Konfidenzintervall sagt etwas über die Präzision der Lageschätzung eines Parameters aus.

3 Ergebnisse

In die Bewertung flossen die Untersuchungsergebnisse von 34 Prob. ein, die sich in der Behandlungsgruppe befanden und die der Kontrollgruppe (30 Prob.).

Die Untersuchungen fanden im Zeitraum von Februar 2008 bis Januar 2009 in den Räumen der Klinik für Dermatologie sowie in der Klinik für Radiologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, statt.

3.1 Stratum corneum Hydratation (Abb. 3)

Tag 1

Die Hydratation der Haut ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und Behandlungsgruppe bei Studienbeginn am **Tag 1** auf der bestrahlten sowie auf der unbestrahlten Seite.

Die corneometrisch ermittelten Mittelwerte ergaben 81,3 auf der unbestrahlten Seite der Kontrollgruppe versus 78,6 auf der unbestrahlten Seite der Behandlungsgruppe zu 57,7 auf der bestrahlten Seite der Kontrollgruppe versus 57,5 auf der bestrahlten Seite der Behandlungsgruppe.

Dieses ergab errechnete p-Werte von 0,441 innerhalb der Behandlungsgruppe und 0,957 innerhalb der Kontrollgruppe.

Die Feuchtigkeit des Str. corneum war auf der nicht-bestrahlten Seite eindeutig höher als auf der bestrahlten Seite bei Studienbeginn (Abb.3).

Tag 8

Die Primärhypothese, dass die Hauthydratation in der Behandlungsgruppe, corneometrisch gemessen, am Tag 8 verglichen mit dem Tag 1 der Studie signifikant verbessert ist, konnte in der 2. Visite nicht bestätigt werden.

Die durchschnittlich gemessenen Corneometerwerte stiegen auf der bestrahlten Seite der Behandlungsgruppe von 57,5 auf 65,8 und auf der bestrahlten Seite der Kontrollgruppe von 57,7 auf 63,3 an.

Es konnte in der ITT-Population der Behandlungsgruppe ein p-Wert von 0,377 und in der PP-Population ein p-Wert von 0,421 berechnet werden. Somit hat sich bezüglich des primären Endpunktes keine Signifikanz ergeben.

Tag 43 bzw. 71

Die Hydratation der unbestrahlten Haut stieg unabhängig von der Behandlungs- oder Kontrollgruppe in beiden Gruppen im Verlauf bis zum letzten Studienbeginn leicht an. Ebenfalls stieg auch die Hydratation der bestrahlten Seite von der ersten bis zur letzten Visite an. Der Anstieg in der emulsionsbehandelten Haut war deutlich höher. Es war in der bestrahlten/behandelten Haut ein Anstieg von 27,2 und in der bestrahlten/unbehandelten Haut ein Anstieg der Hautfeuchtigkeit von 20,1 Corneometer-Einheiten zu verzeichnen.

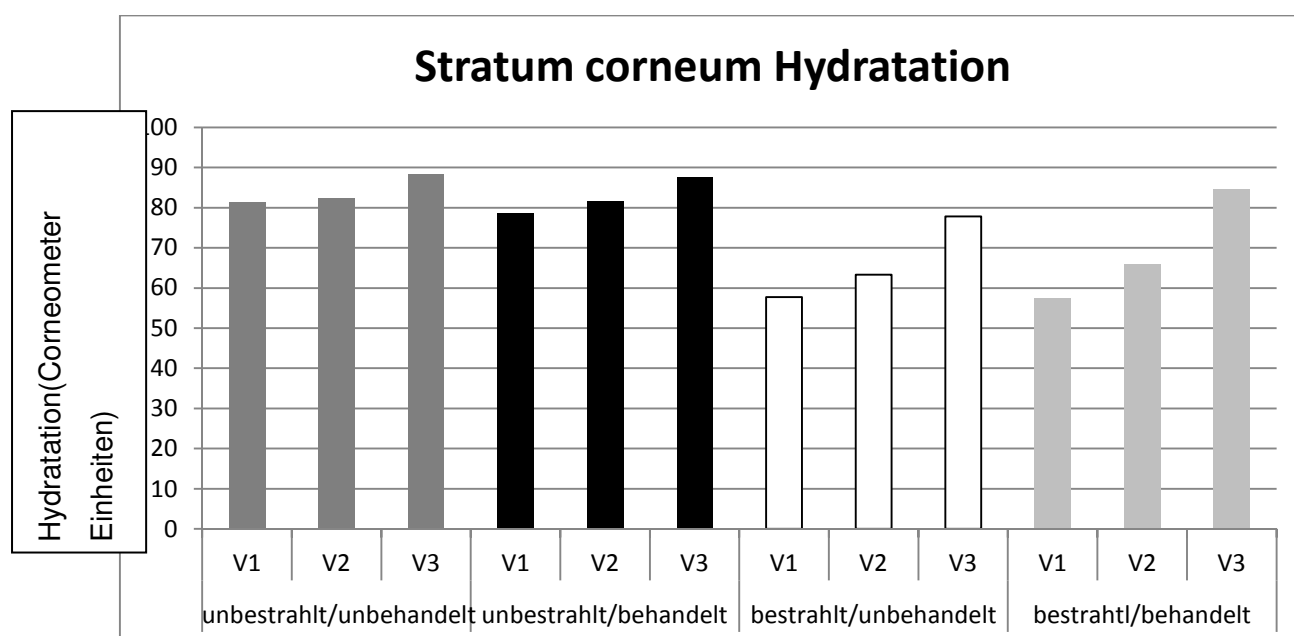


Abb. 3 [84]

Bei der 1. und 2. Visite war die Feuchtigkeit des Str. corneum (Mittelwert mit Standardfehler) in der bestrahlten Haut signifikant niedriger als die der unbestrahlten Haut ($p < 0,05$; t-Test) sowohl in der Behandlungsgruppe als auch in der Kontrollgruppe. Die erniedrigte Hydratation in der bestrahlten Haut verbesserte sich schneller in der Behandlungsgruppe und war am letzten Studientag fast normal im Vergleich zu der unbestrahlten Kontrollhaut ($p = 0,11$, einseitiger t-Test).

In der Kontrollgruppe war die Hydratation signifikant niedriger ($p < 0,01$, t-Test).

V1-V3: Visite 1-3

Die Differenz am letzten Studientag war zwischen der bestrahlten und unbestrahlten Haut in der Behandlungsgruppe mit einer Differenz von 2,8 Corneometer-Einheiten signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe (10,5) (ITT: 2,8 vs. 10,5 $p = 0,0096$, one-sided t-test).

An den Studientagen 1 und 8 war die Differenz in der Behandlungsgruppe ebenfalls geringfügig, allerdings nicht signifikant niedriger.

Die Differenzen sind in Tabelle 6 des Anhangs ersichtlich.

Desweiteren wird in der nachfolgenden Graphik (Abb. 4) dargestellt, wie sich die bestrahlte Haut bis zur letzten Visite am Tag 43 bzw. 71 (sekundärer Endpunkt) dem Zustand der unbestrahlten, gesunden Haut annähert.

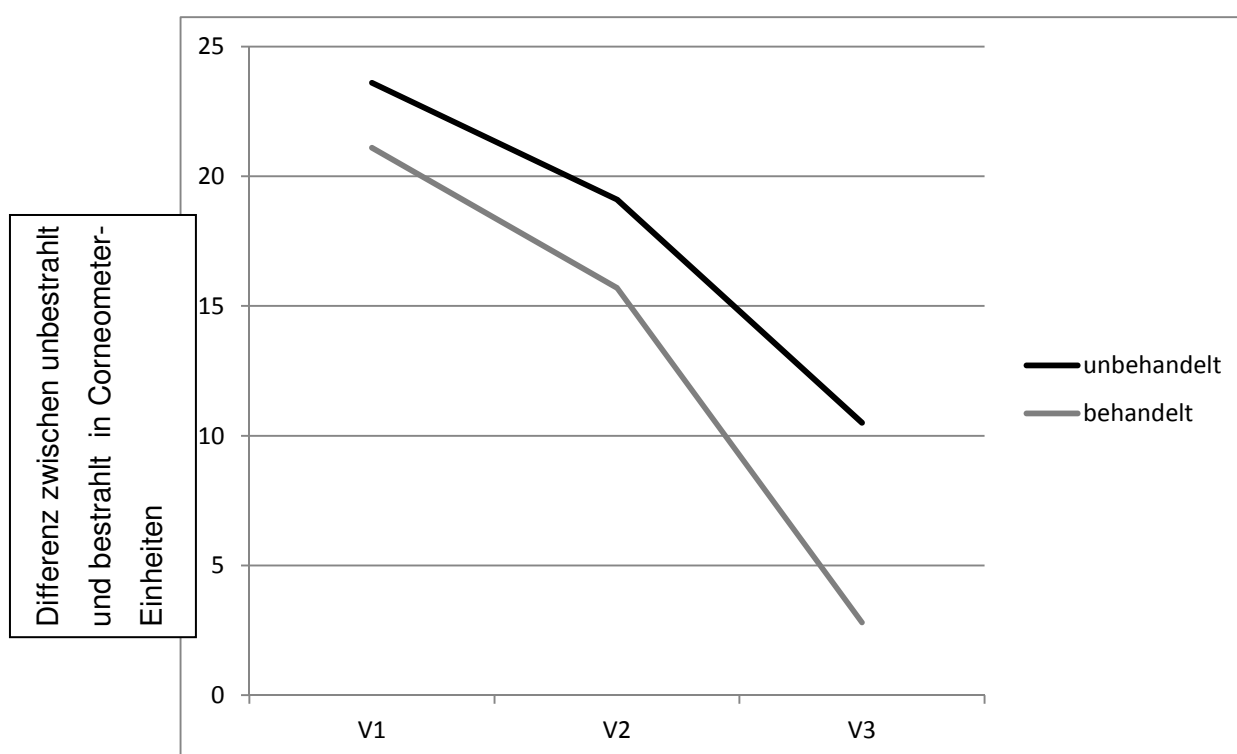


Abb. 4

Differenz der Stratum corneum Hydratation von unbestrahlter-bestrahlter Haut an den 3 Tagen der Visite. Bei der letzten Visite war eine deutlich niedrigere Differenz zwischen bestrahlt und unbestrahlte in der Behandlungsgruppe zu verzeichnen.

V1 = 1. Visite Tag 1

V2 = 2. Visite Tag 8

V3 = 3. Visite Tag 43 bzw. 71

3.2 Transepidermaler Wasserverlust

Ein weiterer Parameter des sekundären Endpunktes war die Messung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL). Dieser wurde über die Tewametrie quantifiziert.

Der TEWL ist ein Marker für die Funktion der epidermalen Barriere (inside-outside barrier). Zu gewissen Anteilen werden die TEWL-Werte auch von der Hautfeuchtigkeit (Hydratation) und von der Hautdurchblutung beeinflusst.

Die gemessenen TEWL Werte stellen sich in der Tabelle 7 des Anhangs dar.

Die nachfolgende Abb. 5 zeigt den zeitlichen Verlauf für den transepidermalen Wasserverlust auf.

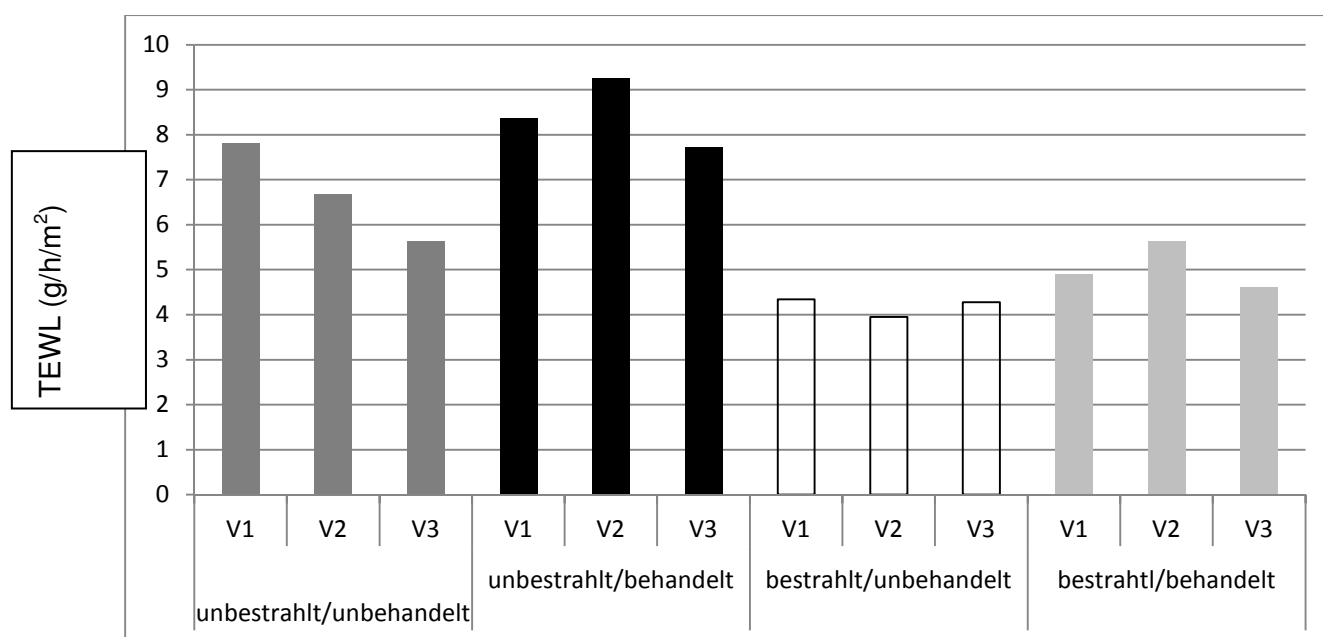


Abb. 5 [84]

Zeitlicher Verlauf für den transepidermalen Wasserverlust. Die bestrahlte Seite zeigte in beiden Gruppen permanent niedrigere Werte. Es wird der transepidermale Wasserverlust in g/h/m² zu den 3 Visiten angegeben. Der TEWL zeigte sich an der bestrahlten Haut im Vergleich zur unbestrahlten Haut signifikant erniedrigt bei jeder Visite. Jedoch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für die TEWL (unbestrahlt/bestrahlt) zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe.

V1 = 1. Visite Tag 1

V2 = 2. Visite Tag 8

V3 = 3. Visite Tag 43 bzw. 71

Wie in der Abb. 5 ersichtlich zeigten die Werte auf der unbestrahlten/unbehandelten Seite eine leicht abnehmende Tendenz von der 1. bis zur 3. Visite. Des Weiteren ist ersichtlich, dass der TEWL in der unbestrahlten/behandelten Gruppe am 8. Tag (2. Visite) der Studie höher als in der Kontrollgruppe war.

Bestrahlte Haut: 5,64 g/h/m² vs. 3,95 g/h/m² zu unbestrahlter Haut: 9,25g/h/m² vs. 6,68 g/h/m².

Die TEWL-Werte waren durchgängig bei allen 3 Visiten signifikant niedriger im bestrahlten als im unbestrahlten Feld, in der Kontroll- sowie auch in der Behandlungsgruppe ($p < 0,05$, einseitiger t-Test) (Abb.5).

Es ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede für den TEWL zwischen der bestrahlten/unbehandelten und der bestrahlten/behandelten Gruppe ($p > 0,05$ einseitiger t-Test für jede Visite).

In der Tab.8 (s. Anhang) werden die Unterschiede zwischen der unbestrahlten und bestrahlten Brusthaut für alle 3 Visiten dargestellt. Diese Unterschiede waren nicht signifikant und ergaben keinen signifikanten Einfluss des Produktes auf den TEWL.

Bei der letzten Visite konnte eine Tendenz zur Signifikanz in der Kontrollgruppe bezüglich der Differenz zwischen nichtbestrahlter/bestrahlter Haut gemessen werden (PP: $p = 0,069$, two-sided t-Test). Diese Werte konnten durch einen abnehmenden transepidermalen Wasserverlust des nicht-bestrahlten Feldes erreicht werden.

3.3 ONS (Radiation Skin Reaction Scoring System)

Dieses System bewertet die Hautreaktionen nach der Bestrahlung [117].

Bewertungsscore

0= überhaupt keine Hautreaktion

1= geringfügiges oder dumpfes Erythem

2= hochrotes Erythem

3= trockene Desquamation mit oder ohne Erythem

4= leichte, feuchte Desquamation

5= konfluierende, feuchte Desquamation

6= Ulzerationen, Hämorrhagien, Nekrosen

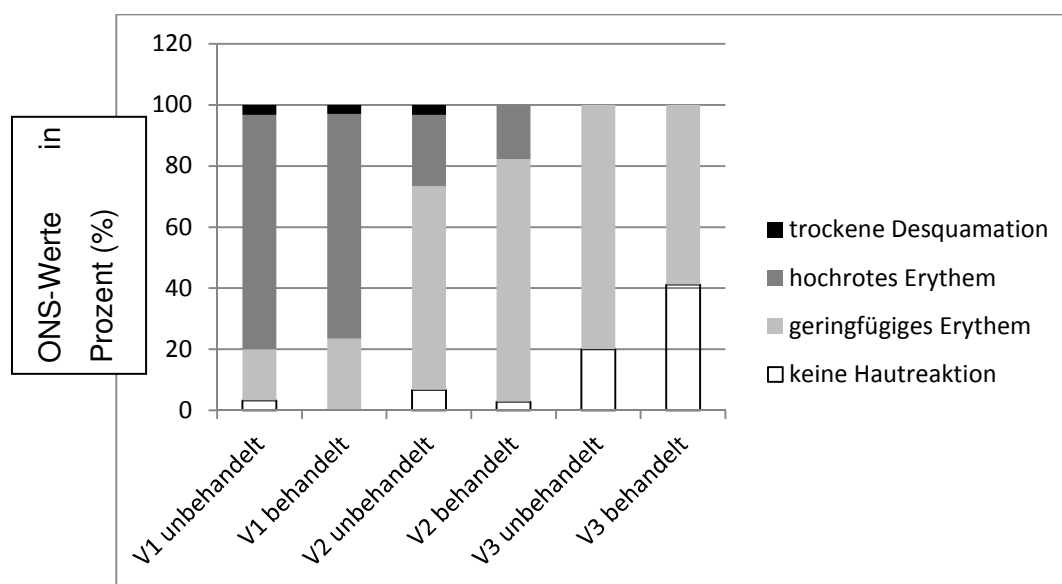


Abb. 6 [84]

Zeitlicher Verlauf über die Ausprägung der Hautreaktionen nach Bestrahlung über die 3. Visiten in Form eines Säulendiagrammes. Der ONS Wert wurde in % angegeben. Das hochrote Erythem zeigt in beiden Gruppen bereits in der 2. Visite eine deutliche Besserung. In der 3. Visite sind in der Behandlungsgruppe weniger Hautreaktionen im Vergleich zur unbehandelten Gruppe zu verzeichnen.

V1 = 1. Visite Tag 1

V2 = 2. Visite Tag 8

V3 = 3. Visite Tag 43 bzw. 71

Die Abbildung 6 zeigt deutlich, dass sich die Anzahl der Pat. mit einem stark ausgeprägtem Erythem nach Bestrahlung zur 1. Visite in beiden Gruppen fast gleich darstellt. In der Kontrollgruppe verzeichneten 76,7% (n=23) und 73,5% (n=5) in der Behandlungsgruppe ein ausgeprägtes Erythem.

Die Anzahl der Pat. mit einem hochrotem Erythem verringerte sich rasch nach dem Ende der Bestrahlung. Bereits zur 2. Visite konnten ein hochrotes Erythem in der Kontrollgruppe nur noch bei 23,3% (n=7) und in der Behandlungsgruppe bei 17,6% (n=6) der Patienten notiert werden.

Zur 3. Visite bestand bei keinem der Teilnehmer ein hochrotes Erythem.

Hier klagten 58,8% (n=20) über ein leichtes Erythem in der Behandlungsgruppe und noch 80% (n=24) in der Kontrollgruppe.

An dem letzten Studientag konnte in der Behandlungsgruppe ein signifikantes Ergebnis gegenüber der Kontrollgruppe erzielt werden. Bei 41,2% (n=14) in der Behandlungsgruppe konnten überhaupt gar keine Hautreaktionen mehr verzeichnet werden versus 20% (n=6) in der Kontrollgruppe. Dies entspricht einem signifikanten Ergebnis bei einem p-Wert von 0,059 (einseitiger Exact Fisher Test).

3.4 Pruritus

Die Ausprägung des Juckreizes nach Bestrahlung wurde von den Pat. für die gesamte Dauer der Studienzeit (Tag 1 bis 43 bzw. 71) in einem dafür vorgesehenen Tagebuch festgehalten. Es handelte sich um eine Analogskala bei der eine Bewertung von 1 bis 10 möglich war (1=kein Juckreiz, 10=stärkster Juckreiz).

Die visuelle Analogskala (Länge in cm) wurde für die berechnende Skalierung in ein Größenverhältnis von 0=kein Juckreiz bis 100=stärkster Juckreiz umgewandelt.

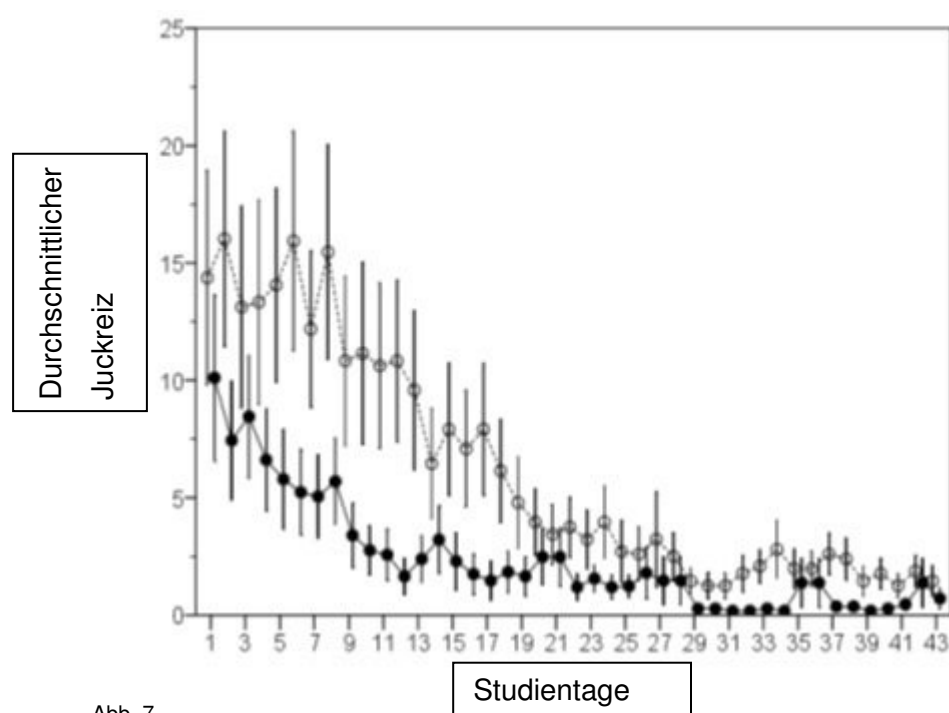


Abb. 7

Zeigt den zeitlichen Verlauf des Juckreizes in der Kontroll- sowie Behandlungsgruppe für die gesamte Zeit der Studiendauer von Tag 1 bis Tag 43 bzw. 71. Die Patienten notierten es täglich in einem dafür vorgesehenen Tagebuch. In beiden Gruppen nahm der Juckreiz nach dem Ende der Bestrahlung deutlich ab. Etwas geringer war der Juckreiz in der Behandlungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ausgeprägt.

● = Behandelte Gruppe ○ = Kontrollgruppe

Der Juckreiz nahm in beiden Gruppen über die Dauer der Studie ab. Generell war aber in der behandelten Gruppe der Juckreiz weniger ausgeprägt verglichen mit der Kontrollgruppe.

Besonders deutlich war dies in der 1. ($p=0,035$, one-sided, exact Mann-Whitney Test), 2. ($p=0,038$, one-sided, exact Mann-Whitney Test), 3. ($p=0,039$, one-sided,

exact Mann-Whitney Test) und 5. Woche ($p=0,026$, one-sided, exact Mann-Whitney Test) der Studie ersichtlich.

3.5 Unerwünschte Nebenwirkungen

Es traten in der gesamten Studie keine unerwünschten Nebenwirkungen oder unvorhersehbare Ereignisse auf, die mit dem genutzten Produkt im Zusammenhang standen. Die unerwünschten Ereignisse wie z. B. Kopfschmerz, Muskelschmerz (2 Pat. von 34 aus der behandelten Gruppe = 5,9%) standen in keinem Zusammenhang mit der Studie und zwangen die Pat. auch nicht die Studie abubrechen. Die Emulsion WO1932 wurde sehr gut vertragen und auf der Haut toleriert.

Die Patienten waren mit der Effektivität des Produktes unter Einbeziehung aller weiteren Faktoren sehr zufrieden. Die Zufriedenheit des Hautzustandes war in der Behandlungsgruppe geringfügig höher als in der Kontrollgruppe.

4 Diskussion

Die akute Radiodermatitis ist eine der häufigsten Nebenwirkung der Radiotherapie bei Pat. mit einem Mamma-Carcinom (Ca). Lediglich 8-10% der Pat. haben gar keine Hauterscheinungen, somit erleiden über 90% der Pat. eine Radiodermatitis Grad 1 oder höher [11,38,79,101,115,116].

Die Radiodermatitis stellt häufig einen dosislimitierenden Faktor dar und beeinflusst sehr stark die Lebensqualität der Pat [79,101,136]. Diese Nebenwirkung zu minimieren stellt somit ein wichtiges Therapiekonzept dar.

Aufgrund von vielen Studien, bereits aus den 50er Jahren, wird die Haut während der Bestrahlung trocken gehalten, so dass die Haut am wenigsten geschädigt wird. Dies wird üblicherweise durch Puder erreicht. Puder erreicht eine Vergrößerung der Hautoberfläche, so dass vermehrt Wärme abtransportiert werden kann. Durch diese verbesserte Wärmeableitung wird ein Erythem abgemildert, allerdings führt dieses auch zu einer verringerten Hydratation des Str. corneums und somit zu einer Hauttrockenheit, die bei den Pat. zu starkem Juckreiz, Schuppung, einer Hautbarrierestörung und einem Missempfinden führt.

Mehr als 70% der Kliniken, die strahlentherapeutisch tätig sind, nutzen diese Art von Behandlung [134,136,158].

4.1 Öl-in-Wasser Emulsion

Um diesem Missempfinden entgegenzuwirken wird gelegentlich eine Öl-in-Wasser Emulsion eingesetzt. Hierbei handelt es sich um ein mehrphasiges Präparat mit einer lipophilen und einer hydrophilen Komponente. Öl-in-Wasser Emulsionen haben den Vorteil, dass sie trockene Haut sehr gut rehydrieren können. Sie wirken nur gering okklusiv und unterstützen das Wasserbindevermögen der Haut durch die Zugabe von feuchtigkeitsbindenden Substanzen wie etwa Glycerol-monostearat (in diesem Fall 40-50%). Sie reduzieren die Entzündungsreaktionen, stellen die normale epidermale Differenzierung wieder her, verbessern die Hydratation des Str. corneums und reduzieren somit klinische Symptome, wie Rötung, Desquamation und Juckreiz.

Die Wiederherstellung der normalen epidermalen Differenzierung ist ein essentieller Faktor zur Hydratation des Str. corneums, denn während einer regelrechten Differenzierung normalisiert sich die Wasserbindungskapazität durch eine verbesserte Produktion von physiologischen Komponenten [45,62,121,122].

Dieser Ansatz bekräftigt den Fokus den intrinsischen Weg der epidermalen Differenzierung zu fördern, so dass die Produktion von intrazellulären Lipiden in der Epidermis gefördert wird um eine bessere Barrierefunktion aufzubauen.

Eine intakte Permeabilitätsbarriere, wie sie während regelrechter Differenzierung entsteht, schützt vor äußeren Einflüssen und verhindert eine Schädigung der Haut. [119]. Durch Zugabe von Lipiden kann die epidermale Barrierefunktion erheblich verbessert werden [20,121,122].

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass der reduzierte Wassergehalt des Str. corneum durch die Bestrahlung in der behandelten Gruppe zum Studienende auf fast normale Werte anstieg. Dieser Anstieg kann u.a. auf der Zusammensetzung der Öl-in-Wasser- Emulsion, durch die Anordnung der Fettsäuren und insbesondere der Beimengung der Linolsäure basieren, welche nachgewiesen die Hautphysiologie beeinflusst und die Barrierefunktion verbessert sowie die Eicosanoid-Produktion reguliert.

Eicosanoide sind hydrophobe, hormonähnliche Stoffe, die als Immunmodulatoren und Neurotransmitter wirken und an verschiedenen entzündlichen Prozessen im Körper beteiligt sind, wie z.B. bei Fieber, Entzündungen, Allergien, Schmerz [3,94,108,122].

4.2 Linolsäure

Durch die Zugabe von Linolsäuren, wie sie in der WO1932 enthalten sind, wird einer Entzündung von außen entgegengewirkt, da Linolsäure die Eigenschaft der Antientzündlichkeit besitzt.

Es handelt sich um eine zweifach ungesättigte Fettsäure, die einen essentiellen Baustein des Körpers darstellt und auch Bestandteil der menschlichen Haut ist, speziell der Epidermis. Aus Linolsäure werden im Körper über die Zwischenstufe γ -Linolensäure (GLA) die in Entzündungsprozessen wichtigen Dihomogamma-

linolensäure (entzündungshemmend) und die Arachidonsäure (entzündungsfördernd) synthetisiert.

Linolsäure ist auch Hauptbestandteil von Ceramiden. Ceramide sind zusammen mit freien Fettsäuren und Phospholipiden Bestandteil der epidermalen Barriere.

Das strukturell bedeutsamste Ceramid ist Ceramid 1. Ceramide, eine zu den Lipiden gehörende Untergruppe der Sphingolipide, haben im Rahmen einer geordneten epidermalen Differenzierung eine besondere Bedeutung für die Wasserregulierung [28,63,124].

4.3 Transepidermaler Wasserverlust

Wir haben, um eine Barrierestörung quantifizieren zu können, den Wasserverlust über die Haut gemessen, denn ein hoher TEWL ist oftmals ein Zeichen einer gestörten Barrierefunktion der Haut [19,51,130]. In unserer Studie ergab sich überraschenderweise an bestrahlter Haut eine Reduktion des TEWLs. In der Studienliteratur von Tagami et al., Widmer et al., der Heinemann Studie stieg in der Schmuth Radiodermatitis-Studie der transepidermale Wasserverlust an. Ein erhöhter TEWL zeigt im Allgemeinen eine Störung der Barriere, ein reduzierter TEWL eine verbesserte Barriere an. Somit wäre rein theoretisch nach Bestrahlung die Barriere verbessert und nach der Behandlung mit der Emulsion die Barriere wieder verschlechtert. Dieses kann in vielen verschiedenen Faktoren begründet liegen, die die Messwerte verändert haben könnten, wie z.B. an einem unterschiedlichen Bestrahlungsprotokoll, an unterschiedlichen Laborbedingungen, an verschiedenen möglichen Ausgangsfaktoren der Pat.(Gewicht, Alter, Vorerkrankungen), möglichen Störfaktoren der Tewametrie oder einem eventuell aufgetretenen Hardening Effekt [71,134,135,144,153].

4.3.1 Störfaktoren der Tewametrie

Als mögliche Störfaktoren bei der Tewametrie bzw. Faktoren, die die Ergebnisse verändert haben könnten, können die nachfolgenden Faktoren in Betracht gezogen werden:

Messungen von verschiedenen **Körperregionen mit einer unterschiedlichen Str. corneum Dicke** sowie einer unterschiedlichen Schweißdrüsenmenge [52,95,103,137].

An weiteren Störfaktoren können z. B. **klimatische Faktoren**, wie Luftzug, relative Luftfeuchtigkeit, Temperatur, Jahreszeit, geographische Unterschiede, **geräte-technische Handhabung, Alter, Atopieneigung, menstrueller Zyklus, Geschlecht, Hautdurchblutung, Alkohol-, Koffein-, Nikotinaufnahme, Hautoberflächen-temperatur** und **Schweißdrüsenaktivität**, bei dieser kommt es häufig durch die radiogene Bestrahlung zu einem persistierenden Aussetzen der Aktivität der Drüsen und somit zu einem relativ niedrig gehalten TEWL, beteiligt sein.

Allerdings wurde dies nicht in allen durchgeführten Studien bestätigt [1,13,69,95,103,110].

4.3.1.1 Hardening Effekt

Hardening Effekt bedeutet eine Abwehrreaktion der Haut auf äußere Belastungen, Z. B. eine mechanische Belastung an der Haut bei Maurern durch eine irritative Reizung bei Kontakt mit der Chemikalie. Durch die Verdickung der Hornschicht und einer Vermehrung von Lipiden kommt es vorübergehend zu einer Verstärkung der Barriere und einer Reduktion der TEWL.

Wir haben bezüglich des bestrahlten Areals eine erniedrigte Str. corneum Hydratation (niedriger Corneometriewert) und einen Anstieg des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) als Zeichen einer gestörten Barrierefunktion vermutet [19].

Änderungen im Zusammenhalt der Funktionsbarriere resultieren normalerweise in einem TEWL- Anstieg [20,51].

Der TEWL, als ein Marker der Barrierefunktion der Haut, wurde als sekundärer Endpunkt gewählt und getestet.

In der durchgeführten Studie war der TEWL-Wert, entgegengesetzt unserer Vermutung, signifikant erniedrigt in der bestrahlten Haut verglichen zur unbestrahlten Haut (s. Abb. 5). Dieses beruht wahrscheinlich auf dem Phänomen des Hardening Effekts. Das Hardening Phänomen beruht auf einem Gewöhnungseffekt der Haut an das Irritans durch wiederholte exogene Exposition dieser Noxe. Dieses Phänomen wurde

bereits von Widmer et al. in einer Studie beschrieben, in der dieses Phänomen durch wiederholte Irritationen mit Sodium Lauryl Sulfat induziert wurde.

Es handelt sich um einen Adaptionsvorgang der Haut [71,152,153].

Dieser Effekt wurde nach wiederholter Exposition einer Noxe, nach UV (Ultraviolett) Exposition aber auch nach Röntgenbestrahlung beschrieben [152,153].

Lehmann et al. haben herausgefunden, dass die Haut nach wiederholter UV-A oder UV-B-Strahlung resistenter gegen Hautschäden als eine vorher unbestrahlte Haut war. Sie reagierte mit einer Verdickung des Str. corneum und einem Anstieg der Lipide im Str. corneum. Es war eine verbesserte Barrierefunktion der Haut mit einem abfallenden TEWL Wert verzeichnet worden [91,153].

Durch eine wiederholte Exposition mit 0,5% Sodium Lauryl Sulfat Lösung kam es in einer Studie bei Heinemann et al. nach 3 Wochen zu einem Anstieg von Ceramiden, insbes. Ceramid 1 und zu einer Abnahme des transepidermalen Wasserverlustes. Ceramid 1 spielt bei diesem Vorgang sowie bei chronisch irritierter Haut eine sehr wichtige Rolle und ist wie oben bereits beschrieben sehr wichtig für die Permeabilitätsbarriere [71,80,152]. Bei Pat. ohne Hardening Effekt konnte dieser Anstieg nicht verzeichnet werden [71].

Ein weiterer möglicher Ansatz des hyporeaktiven Verhaltens der Haut könnte in einer hyperkeratotischen Reaktion begründet liegen.

Die chronische Irritation induziert eine epidermale Hyperproliferation, die sich in einem verdickten Str. corneum und einer verbreiterten Permeabilitätsbarriere niederschlägt. Diese verdickte Struktur stellt eine verbesserte Barriere gegen exogene Stimuli dar und reduziert den transepidermalen Wasserverlust als ein Zeichen der „inside-outside“ Barriere [43,152].

Die Dicke der Hornschicht ist proportional zur Abnahme des transepidermalen Wasserverlustes [90].

Zu dem zeitlichen Auftreten des Hardening Effektes kann keine klare Aussage getätigt werden. Der Zeitpunkt des Auftretens variiert und beträgt beispielsweise 3 Wochen nach Irritation in der Widmer et al. Studie, 30 Tagen nach Irritation in der

McOskar und Beck Studie. Der Zeitpunkt ist von vielen verschiedenen Faktoren abhängig, wie z.B. die irritative Noxe, genetische Faktoren, Vorerkrankungen [100,127,152,153].

Ein weiterer wichtiger Grund für die erniedrigten TEWL-Messungen könnte die gemessene verringerte Hydratation des Str. corneums sein. Ein trockenes Str. corneum gibt weniger Wasser ab [123].

4.4 Hydratation des Str. Corneum

Die Corneometrie wurde als primärer Endpunkt gewählt, mit der die Hydratation des Str. corneums gemessen wurde. Wir erwarten durch die Therapie mit einer Öl-in-Wasser (W/O)- Emulsion einen Anstieg der Str. corneum Hydratation. Bei der Corneometrie handelt es sich um eine nicht-invasive Messmethode, einer Kapazitätsmessung des Str. corneums, mit einer sehr kurzen Messzeit [36,60].

Das Corneometer eignet sich gut für die Messung von den oberflächlich gelegenen Hautschichten, bis zu einer ungefähren Tiefe von 30 µm [4,60].

Durch die Messung der oberflächlich liegenden Schichten, in denen durchschnittlich ein Wassergehalt von 10-15 % zu verzeichnen ist, im Gegensatz zu den tiefer gelegenen Schichten des Str. corneums, die einen durchschnittlichen Wassergehalt von 65 % aufzuweisen, können bedingt durch die oberflächliche Lage auch größere Streuungen in den Messwerten auftreten als bei Messverfahren, die in der Lage sind tiefere Schichten des Str. corneums zu messen. Die Schwankungsbreite der Messungen mit dem Corneometer liegt bei ungefähr 7 % [60].

Studien, wie z.B. die von Fluhr et al. und Girad et al. zeigten, dass die Messempfindlichkeit vom Hydratationszustand der Haut abhängig ist.

Das Corneometer weist eine große Messwertbreite bei trockener Haut auf (17-35 Skalenteile (SKT)) und ist in diesem Bereich anderen Verfahren überlegen.

Bei einer starken Hautfeuchtigkeit ist die Messbreite relativ gering (105-119 SKT) und ist anderen Verfahren bei diesem Hautzustand unterlegen [33,53,60].

Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Messwerte in standardisierten Einheiten angegeben werden, die nicht direkt auf den Feuchtigkeitsgehalt der Haut (g Wasser pro g Gewebe) umgerechnet werden können.

Girad et al. hat die Reproduzierbarkeit im Vergleich zur Nuklear Magnet Resonanz Spektroskopie (NMR-S) und zum Transient Thermal Transfer (TTT) nur als mittelmäßig gewertet. Allerdings wurde in einer Studie von Fluhr et al. diese Messmethode im Vergleich zu Geräten, die auf dem selben Messverfahren basieren, als gut reproduzierbar eingestuft [54,60].

In einer Studie von Fluhr et al. wird nach künstlicher Zerstörung der Hautbarriere gezeigt, dass die Corneometerwerte, also die Hydratation des Stratum corneum niedriger ausfielen als die der Haut mit der intakten Barriere. Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass krankhaft veränderte trockene Haut mit einer gestörten Barriere niedrigere Werte aufweist als gesunde Haut [45,52].

Aufgrund der kurzen Messzeit von 3 ms, dem nicht-invasiven Verfahren, der definierten Messtiefe, der einfachen Handhabung des Corneometers sowie der Reproduzierbarkeit ist es ein gutes Verfahren, um eine relativ sichere Aussage in kurzer Zeit über den Hydrationszustand der Haut zu tätigen.

In unserer Studie konnte, wie bereits aufgeführt, ein Anstieg der Str. corneum Hydratation und eine Erholung der Haut von der Bestrahlung verzeichnet werden. Die Hydratation des Str. corneums war bei der letzten Visite signifikant in der Emulsions-behandelten Haut im Vergleich zur Kontroll-Gruppe erhöht. Dieses ist auf die Zusammensetzung der Emulsion und auf die Anordnung der ungesättigten Fettsäuren, insbesondere auf die Zugabe der Linolsäure, die die Hautphysiologie, die Barrierefunktion der Haut, die Membranfluidität und die Eicosanoid Regulation verbessern kann, zurückzuführen.

Die Menge des Wassergehaltes des Str. corneum korreliert mit der Integrität der Hautbarriere. Die Str. corneum Hydratation kann sich umgekehrt proportional zum TEWL bei einer gestörten Hautbarriere verhalten [19,83].

4.5 ONS (Radiation Skin Reaction Scoring System)

Dieses System bewertet die Hautreaktionen nach Bestrahlung [117]. Die Einstufung kann von **0=keine Reaktionen** sichtbar **bis 6=Ulzerationen, Hämorrhagien, Nekrosen** reichen.

Die genauen Details sind bereits unter 3.3 beschrieben.

Die Ergebnisse unserer Studie bezüglich der Hautreaktion sind unter der Abb. 6 dargestellt.

Die Abbildung zeigt deutlich, dass sich die Anzahl der Pat. mit einem hochrotem Erythem zur 1. Visite in beiden Gruppen fast gleich darstellt.

Die Anzahl der Pat. mit einem hochrotem Erythem verringerte sich rasch nach dem Ende der Bestrahlung. Bereits zur 2. Visite konnten in der Kontrollgruppe nur noch 23,3% (n=7) und in der Behandlungsgruppe 17,6% (n=6) notiert werden.

Zur 3. Visite bestand bei keinem der Teilnehmer mehr ein hochrotes Erythem.

4.6 Strahlenempfindlichkeit

Das Ausmaß sowie die Dauer der Schäden durch Strahlen können von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst werden [64,105,116].

Die Schäden können durch extrinsische Faktoren, wie die Strahlengesamtdosis, Dosis pro Fraktion, die Gesamtbehandlungszeit [37,97,102,115,147], aber auch von intrinsischen Faktoren, wie z.B. dem Ernährungsstatus, dem Alter, allgemeinem Gesundheitszustand, Begleiterkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie), Zytostatika, Immuntherapie beeinflusst werden [1,30,97,147].

Hier stellen die extrinsischen Faktoren den wichtigsten Teil dar [1] denn mit höherer **Strahlendosis** steigen auch die Nebenwirkungen. Die Reaktion der Haut steht in einer Wechselbeziehung mit der angewandten Strahlendosis. Bei einer Gesamtdosis von 20 Gy treten als klinisches Bild eine Epilation auf, bei 20-40 Gy ein Erythem und zwischen 45-50 Gy bereits eine feuchte Epitheliolyse [1,2].

Der **Volumeneffekt**, die Fläche der bestrahlten Haut, stellt auch einen wichtigen Parameter dar, denn bei einer Strahlendosis von 70 Gy auf 100 cm² kann es bei 50% der behandelten Pat. mit Strahlen zu einer Nekrosebildung innerhalb der nächsten 5 Jahre führen. Bei einem bestrahlten Areal von 10 cm² nur bei 5% [44].

Als therapeutische Maßnahme bezüglich der Strahlenapplikation hat sich heutzutage in der Praxis die **Fraktionierung** der Strahlen durchgesetzt. Das bedeutet, dass die Röntgenstrahlen in kleineren Einzeldosen, meist in der Höhe von 2 Gy, bis zum Erreichen der Gesamtdosis, eingesetzt werden. Fraktionierte Bestrahlung gewährt dem Normalgewebe eine effizientere Reparaturzeit und somit eine Schonung für das Gewebe [77].

Der Hyperfraktionseffekt, bei der mehr als eine Bestrahlung pro Tag aber bei gleicher Tagesdosis durchgeführt wird, verursacht weniger Hautreaktionen verglichen mit der Hypofraktionierung, bei der eine höhere tägliche Einzeldosis aber eine verkürzte Gesamtbestrahlungszeit durchgeführt wird [64,157].

In der Baumann Studie war die konventionelle Therapie mit einer Bestrahlung von 66 Gy in 6,5 Wochen der hyperfraktionierten Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 60 Gy in 2,5 Wochen überlegen [15].

Es konnte auch eine stärkere Ausprägung der Strahlenempfindlichkeit im Zusammenhang mit einer **Chemotherapie** festgestellt werden [10,30,47,64].

Die Gabe von Paclitaxel oder Docetaxel, Zytostatika aus der Gruppe der Taxane, die u. a. bei einem Mamma-Ca eingesetzt werden und zu den sog. „Radiosensitizern“ gehören, erhöhen selektiv die Empfindlichkeit der bösartigen Tumorzellen gegenüber ionisierenden Strahlen, indem sie eine höhere Strahlendosis ermöglichen. Sie müssen zeitgenau und dosisgenau eingesetzt werden, ansonsten tragen sie dazu bei, dass die zytotoxischen Nebenwirkungen der Radiotherapie erhöht werden [34,73].

In einer Studie von Fiets et al. aus dem Jahre 2003, in der Doxorubicin-Cyclophosphamid (AC) und Radiotherapie sowie Cyclophosphamide-methotrexate-5 Flourouracil (CMF) und Radiotherapie hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen verglichen wurden, sind signifikante höhere Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer

Chemotherapie belegt worden. Die Reaktionen fielen für AC noch höher als für die Gabe von CMF aus [47].

Auch Bentzen fand eine verstärkte Strahlenempfindlichkeit durch nicht kritische Betrachtung bei Zeitpunkt und Dosis der Gabe in Kombination mit Chemotherapeutika heraus [17].

Die Entwicklung einer Fibrose konnte unter der **Einnahme des Antiöstrogens Tamoxifen** beobachtet werden [9].

Allerdings werden die Aussagen zu einer Fibrose unter Tamoxifen in der Studie von Hoeller als eher widersprüchlich betrachtet. Hier konnte keine aussagekräftige Studienlage überzeugen, so dass sie die Fibrose der Mammae als so gering einzustufen sei, dass eine verzögerte Gabe von Tamoxifen nicht nötig wäre.

Eine strahleninduzierte Fibrose ist allerdings nicht auszuschließen [76].

In einer Studie von Harris et al. konnte ebenfalls kein Zusammenhang bei einer gleichzeitigen Gabe von Tamoxifen gefunden werden. Hier traten keine verstärkten Nebenwirkungen unter Tamoxifen-Gabe auf [70].

Bei **Immunerkrankungen**, wie z.B. HIV (Humanes Immundefizienz Virus) konnte eine niedrigere Toleranz der Haut gegenüber Strahleneinwirkung beobachtet werden. Diese Pat. neigen bereits bei niedrigen Dosen zu Reaktionen an der Haut, allerdings bedeutet es keine Kontraindikation bezüglich einer Radiotherapie [87,139]. In einer Studie von Formenti wurde ebenfalls eine erhöhte Radiosensitivität des Normalgewebes bei HIV-Pat. gegenüber nicht-HIV-Pat. gefunden [55].

Die **Größe der Mammae** ist ebenfalls ein wichtiger Faktor für die Strahlenempfindlichkeit der Brusthaut und der angrenzenden, mitbestrahlten Flächen [118]. Frauen mit größerer und schwerer Brust neigen vermehrt zur Entwicklung von Hautschäden [64,65,109].

Die Größe eines Büstenhalters (BH) wird von zwei Maßen bestimmt, einer Zahl und einem Buchstaben. Die Zahl gibt die Unterbrustbandgröße (horizontaler Brustumfang direkt unterhalb der Brüste) an und der Buchstabe gibt die Körbchengröße an.

Kleine Brustgrößen beinhalten die Größen 32A, 32B, 34A, 34B, 36A, die mittleren Brustgrößen beinhalten die Größen 32C, 34C, 36B, 36C, 38A, 38B, 38C und alles darüber wird als groß gewertet [48].

In der Gray Studie wurden Frauen mit einem Körpergewicht von mehr als 80 kg, einer Körbchengröße, die größer als D sein musste und einer Brustgröße von mehr als 40 inch untersucht. „Inch“ basiert auf dem britischen Größensystem zur Bestimmung des Unterbrustumfanges. 1 inch entspricht 2,54 cm. Diese Proben wurden in die Gruppe „large“ eingeordnet und all diejenigen Pat., die diesen Kriterien nicht entsprachen, wurden in die Gruppe „average“ eingeordnet. Diese beiden Gruppen wurden gegenüber verglichen.

In der „average“-Gruppe wurden weniger Ödeme und das Auftreten von Teleangiectasien beobachtet. Auch bezüglich der Fibrose Bildung zeigten die beleibteren Frauen schlechtere Ergebnisse.

Aufgrund von feuchten Desquamationen verzögerte sich die Behandlung bei 6 Frauen in der „large“ Gruppe und bei 2 Frauen in der „average“ Gruppe. Die Arbeitsgruppe hat letztendlich einen geringeren Vorteil für die weniger schweren Frauen mit kleinerer Brustgröße feststellen können [67].

Allerdings muss beachtet werden, dass nur 22% der Frauen vor oder nach der Bestrahlung eine Chemotherapie erhielten und möglicherweise hiermit ein Grund für ein schlechteres outcome begründet sein könnte.

Clarke et al. untersuchten in ihrer Studie Frauen mit Körbchengröße A-D und konnten ebenfalls eine Korrelation zwischen großer Brust und Hautirritationen feststellen. Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Brustgröße und auftretender Fibrose festgestellt werden [31].

In der Studie von Liauw wurde die Ansicht vertreten, dass die chirurgische Exzision und die Form der Brust das Ausmaß der Hautirritationen bestimmen und nicht uneingeschränkt die Größe und das Gewicht der Mammæ [93].

Eine signifikante Korrelation von tastbaren Verhärtungen zur Brustgröße sowie weitere schlechtere kosmetische Ergebnisse bei einer größeren Brust (ab Körbchengröße 40 C) wurden in der Bayerl et al. Studie beschrieben. Hier wurden 270 Frauen in die Studie eingeschlossen und postoperativ nach brusterhaltender Therapie bestrahlt. Die Frauen ab Körbchengröße C waren deutlich stärker und häufiger von

den strahlenbedingten Nebenwirkungen betroffen als die Frauen mit den kleineren Brüsten [16]. Es kann möglicherweise durch Dosisinhomogenitäten, wie es bei größeren Brüsten oftmals der Fall ist und einen höheren Fettgehalt, entstehen.

Es wurde ebenso eine Korrelation zwischen dem Körpergewicht und der Ausprägung der Hautreaktionen gefunden. Eine Gruppe von Frauen mit einem niedrigen Körpergewicht von 55 kg hatten bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen gegenüber der Gruppe mit einem höheren Körpergewicht ein hervorragendes outcome [31,65,109,151].

Adipöse Pat. haben bezüglich ihrer Hautfalten, der Feuchtigkeit und des körperlichen Wärmestaus ein erhöhtes Risiko, stärkere Hautirritationen aufzuweisen. Durch die gegebenen Faktoren der Adipositas ist die Wundheilung verschlechtert. Desweiteren ist es möglich, dass sich in diesen feuchtwarmen Gebieten Mykosen an-siedeln. Häufig sind die Irritationen daher in den submamillären Hautfalten bzw. auch an Stellen, an denen Haut aufeinander liegt, auffindbar.

In der Popanda et al. und Twardella et al. Studie ist u.a. der Body Mass Index (BMI) bezüglich der Nebenwirkungen verglichen worden. Es war eindeutig ersichtlich, dass die Prob. mit dem kleineren Index auch die geringeren Nebenwirkungen erlitten [64,79,113,151].

Innerhalb einer Studie von Chon et al. stellte man fest, dass auch vorhandene **Begleiterkrankungen** wie beispielweise beim Diabetes mellitus, bei arterieller Hypertonie oder bei Kollagenosen mit vaskulärer Beteiligung die Reaktionen der Haut auf die Strahlen verändern [30].

Faktoren wie z.B. Alter, Menopausalstatus, Rauchverhalten, Hypothyreoidismus, Diabetes, Hypertension, Blutdruck, kardiovaskuläre- und Autoimmunerkrankungen und begleitende Chemotherapie sind bei Teilnehmern mit einem gleichen Bestrahlungsprotokoll in einer Studie von Turesson untersucht worden. Hier ist man zu dem Entschluss gekommen, dass bestenfalls 30% dieser Variablen die Unterschiede von Pat. zu Pat. erklären können. Die restlichen Differenzen könnten in einer genetischen Determinante begründet liegen [150].

Daher ist die **genetische Komponente** ein wichtiger Faktor, der nicht unbeachtet bleiben kann.

Ionisierende Strahlen setzen einen DNA-Schaden. Pat., die ohnehin schon eine beeinträchtigte Fähigkeit zu Reparaturmechanismen durch eventuell vorhandene genetische Defekte besitzen, haben ein ansteigendes Risiko für Strahlenschäden.

Eine genetisch bedingte erhöhte Radiosensibilität liegt vor, wenn die Erkrankung der Ataxia-teleangiectasia (AT) besteht [12,98,114,143]. Dies wurde bereits 1975 von Taylor et al. erforscht. Er fand heraus, dass die Fibroblasten von Personen mit Ataxia-teleangiectasia dreimal radiosensitiver waren als die der Prob. ohne entsprechender Störung [40,98,145].

Es liegt ein autosomal-rezessiver Gen-Defekt zugrunde, bei dem beide Kopien für das mutierte Gen (ATM-Gen) Defekt sein können. Die Pat. neigen dann zu ungewöhnlich ausgeprägten Hautdefekten [12].

In einer Studie von Chang-Claude et al. wurde erhöhte Radiosensibilität im Zusammenhang von AT und einem veränderten Tumorsuppressorgen TP53 gefunden [29].

Bei den betroffenen Pat. sollte auch notwendigerweise die Strahlendosis angepasst und verringert werden sowie auf einen individuell angepassten Bestrahlungsplan zurückgegriffen werden [79].

Aber auch bei anderen Erkrankungen, bei denen eine verringerte Kapazität für DNA-Reparaturmechanismen vorliegt, wie z.B. beim Gorlin Syndrom oder bei anderen Störungen, wie bei der Fanconi-Anämie, der Xeroderma pigmentosum, der familiären Polyposis, dem Gardner Syndrom werden stärkere individuelle Ausprägungen bezüglich der Hautreaktionen gezeigt [12,41,79,143].

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass wir aufgrund der Barrierestörung durch die Bestrahlung einen erhöhten TEWL erwartet haben. Überraschenderweise fiel dieser aber reduziert aus. Dies könnte auf den Hardening Effekt zurückzuführen sein. Das Phänomen des Hardening Effects beschreibt einen Gewöhnungseffekt der Haut an das Irritans durch wiederholte exogene Exposition einer Noxe (z. B. Röntgenstrahlen) und dadurch entsteht u. a. durch eine wahrscheinliche Verdickung des Str. corneums und einem Anstieg der Lipide im Str. corneum eine größere

Resistenz gegenüber Hautschäden und somit ein niedriger transepidermaler Wasserverlust.

In dieser Studie konnte belegt werden, dass WO1932 das klinische Hautbild verbesserte, den Juckreiz minderte und einen Anstieg der Hauthydratation bewirkte, was u. a. auf der Zusammensetzung der Öl-in-Wasser-Emulsion und durch die Anordnung der Fettsäuren und insbesondere der Linolsäure basiert. Zudem gibt eine trockenere Haut mit einer verminderten Str. corneum Hydratation weniger Wasser ab.

5 Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine klinische Studie zur Bestimmung der Wirkung von WO1932, einer Öl-in-Wasser Emulsion zur Behandlung von Radiodermatitis.

Radiodermatitis ist eine häufige Nebenwirkung nach ionisierender Strahlung, die sich u.a. als Erythem, Pruritus, Desquamation, Haarverlust, Ulzerationen, Hämorrhagien, Nekrosen, Atrophien, Teleangiektasien darstellen kann [79].

Sie ist oftmals ein dosislimitierender und lebensqualitätseinschränkender Faktor, der minimiert werden sollte [101].

Das Ziel dieser Studie war es zu belegen, dass die Haut des bestrahlten Areals der Behandlungsgruppe am Tag 8 der Studie signifikant verbessert war betreffend der Hydratation des Stratum corneums gegenüber der Kontrollgruppe, die nicht emulsionsbehandelt wurde.

Unsere Hypothese stellte sich wie folgt dar:

$$H_0: D_U[t_0-t_1] \geq D_L[t_0-t_1] \text{ vs. } H_1: D_U[t_0-t_1] < D_L[t_0-t_1]$$

H_0 = Nullhypothese; H_1 =Alternativhypothese; t_0 =baseline Studientag 1;

t_1 = Studientag 8; D_L : behandelte Gruppe; D_U : Kontrollgruppe

Bezüglich der Evaluationskriterien wählte man als primären Endpunkt die Veränderung der Hydratation des Str. corneum am Tag 8 verglichen mit dem Tag 1

der Studie. Als sekundärer Endpunkt wurde u.a. der transepidermale Wasserverlust gemessen.

In die Studie wurden 68 Prob. randomisiert eingeschlossen, davon 30 Prob. in der Kontrollgruppe und 34 Prob. in der Behandlungsgruppe, 4 Prob. waren in der Kontrollgruppe ausgeschieden. Es handelte sich ausschließlich um Frauen mit einem Mamma-Ca, die postoperativ bestrahlt wurden.

Die Studienteilnehmer wurden dreimalig in der Hautklinik vorstellig und entsprechend untersucht (Tag 1, 8, 43 bzw. 71). Die Untersuchungen fanden an drei repräsentativen Stellen des bestrahlten Areals sowie auf der kontralateralen nicht-bestrahlten Seite statt.

Bei den angewandten Messungen handelte es sich um die Corneometrie, mit der die Hautfeuchtigkeit des Str. corneums gemessen wurde sowie um die Messung des transepidermalen Wasserverlustes mit dem Tewameter, der eine gute Prognose einer Funktionsstörung der epidermalen Barriere darstellt. Beide Verfahren beruhen auf nicht-invasiven Messmethoden [110].

Bei der 1. und 2. Visite (Tag 1 u. 8) war die Hydratation des Str. corneum (Mittelwert mit Standardfehler) sowohl in der Behandlungsgruppe als auch in der Kontrollgruppe an der bestrahlten Haut signifikant niedriger als die der unbestrahlten Haut ($p < 0,05$; t-Test) (s. Tab. 6 u. 7 im Anhang). Unsere Hypothese, dass die Hydratation zum Tag 8 in der emulsions-behandelten Gruppe signifikant verbessert sein würde, konnte nicht bestätigt werden. Allerdings verbesserte sich die Hydratation bis zum letzten Studientag (Tag 43 bzw. 71) in der Behandlungsgruppe auf fast normale Werte im Vergleich zur unbestrahlten Haut, so dass zum letzten Studientag eine Signifikanz in der Behandlungsgruppe verzeichnet werden konnte. Der Effekt der behandelten Haut mit der Emulsion war somit nicht am 8. aber am letzten Studientag ersichtlich.

Die TEWL-Werte waren durchgängig bei allen 3 Visiten signifikant niedriger im bestrahlten als im unbestrahlten Feld, in der Kontroll- sowie auch in der Behandlungsgruppe ($p < 0,05$, einseitiger t-Test).

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für den transepidermalen Wasserverlust zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe ($p > 0,05$, einseitiger t-

Test für jede Visite). Im Vorwege ging man aufgrund einer Barriestörung von einem hohen transepidermalen Wasserverlust aus.

Die anders ausgefallenen Ergebnisse könnten mit dem Hardening Effekt erklärt werden. Der Hardening Effekt beruht auf einem Gewöhnungseffekt der Haut an das Irritant durch wiederholte exogene Exposition dieser Noxe, so dass mit einer Hyporeaktion geantwortet wird. Durch den Hardening Effect kommt es sehr wahrscheinlich zu einer Verdickung des Str. corneums, woraus ein reduzierter TEWL resultiert. Zudem gibt die trockene Haut, die verringerte Str. corneum Hydratation, weniger Wasser ab [152].

In dieser Studie ist es erstmalig gelungen, einen positiven Effekt einer Emulsion anhand von biophysikalischen Messungen des Str. corneums darzulegen. Es konnte gezeigt werden, dass durch eine Öl-in-Wasser-Emulsion eine verbesserte Hauthydratation erreicht werden kann.

Frühere Studien [46,92,99,128,134,135], in welchen das Gebiet der Emulsionsbehandlung erforscht wurde, legten ihren Fokus auf das klinische Outcome. In dieser Studie ist es erstmalig gelungen einen positiven Effekt einer Emulsion anhand von biophysikalischen Messungen des Str. corneums darzulegen.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Adamietz IA. Strahlendermatitis. Prophylaxe und Behandlung. Onkologie 2011; 1:61-72
- 2 Archambeau JO, Pezner R, Wasserman T. Pathophysiology of irradiated skin and breast. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1171-85
- 3 Abels C, Proksch E. Therapie des atopischen Ekzems. Hautarzt 2006;57:711-725
- 4 Alanen E, Nuutinen J, Nicklén K et al. Measurement of hydration in the stratum corneum with the MoistureMeter and comparison with the Corneometer. Skin Research and Technology 2004;10:32-37
- 5 Albert US et al. Kurzfassung der aktualisierten Stufe 3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008. Geburtsh Frauenheilk 2008; 68:251-261
- 6 Anderson WF, Jatoi I, Devesa SS. Assessing the impact of screening mammography: Breast cancer incidence and mortality rates in Connecticut (1943-2002). Breast Cancer Res Treat 2006; 99:333-340
- 7 Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert WV, Barillot I, Fourquet A, Jager J, Hoogenraad W, Collette L, Pierat M, Hart G, Bartelink H. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. Radiother Oncol 2007; 82:265-271
- 8 Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. N Engl J Med 2000; 342:564-571
- 9 Azria D, Gourgou S, Sozzi WJ et al. Concomitant use of tamoxifen with

- Radio-therapy enhances subcutaneous breast fibrosis in hypersensitive patients.
Br J Cancer 2004; 91:1251-1260
- 10 Balduzzi A, Leonardi MC, Cardillo A et al. Timing of adjuvant systemic therapy and radiotherapy after breast-conserving surgery and mastectomy. Cancer treatment reviews 2010;36:443-450
- 11 Balzarini A, Filisi E, Martini A, De Conno F. Efficacy of homeopathic treatment of skin reactions during radiotherapy for breast cancer: a randomized, double-blind clinical trial. Br Homeopathic Journal 2000; 89:8-12
- 12 Barnett GC, West CML, Dunning AM, Elliot RM, Coles CE, Pharoah PDP, Burnet NG. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. Nature Reviews Cancer 2009; 9:134-142
- 13 Barnett GC, West CML, Coles CE, Pharoah PDP, Talbot CJ, Elliot RM, Tanteles GA, Symonds RP, Wilkinson JS, Dunning AM, Burnet NG, Bentzen SM. Standardized total average toxicity score: A scale-and-grade independent measure of late radiotherapy toxicity to facilitate pooling of data from different studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 1-10 article in press
- 14 Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Warlam-Rodenhuis CC, Pierat M, Collette L. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer:10 year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. J Clin Oncol 2007; 25:3259-3265
- 15 Baumann M, Herrmann T, Koch R, Matthiessen W, Appold S, Wahlers B, Kepha L, Marschke G, Feltl D, Fiethan R, Budach V, Dunst J, Dziadzinszko R, Krause M, Zips D. Final results of the randomized phase 3 Chartwell-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated

- radiotherapy in non-small lung cancer (NSCLC). *Radioth Oncol* 2011 (article in press)
- 16 Bayerl A, Frank D, Lenz A, Höß C, Lukas P, Feldmann HJ, Molls M. Lokale Tumorkontrolle und kosmetisches Ergebnis nach brusterhaltender Operation und Strahlentherapie bis 56 Gy Gesamtdosis ohne Boost beim Mammakarzinom. *Strahlenther und Onkol* 2001; 1:25-31
- 17 Bentzen SM, Overgaard M, Thames HD, Christensen JJ, Overgaard J. Early and late normal-tissue injury after postmastectomy radiotherapy alone or combined with chemotherapy. *Int J Radiat Biol* 1989; 56: 711-715
- 18 Bentzen SM, Overgaard J. Patient-to-Patient variability in the expression of radiation-induced normal tissue injury. *Semin Radiat Oncol* 1994; 4:68-80
- 19 Berardesca E, Maibach HI. Transepidermal water loss and skin surface hydration in the non invasive assessment of the stratum corneum function. *Derm Beruf Umwelt* 1990; 38:50-53
- 20 Berardesca E, Barbareschi M, Veraldi S, Pimpinelli N. Evaluation of efficacy of a skin lipid mixture in patients with irritant contact dermatitis, allergic contact dermatitis or atopic dermatitis: a multicenter study. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 280–285
- 21 Bernier J, Bonner J, Vermorken JB, Bensadoun RJ, Dummer R, Giralt J, Kornek G, Hartley A, Mesia R, Robert C, Segal S, Ang KK. Consensus guidelines for the management of radiation and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Annals of Oncol* 2008;19:142-149
- 22 Bottke D, Dourdoumas R, Wiegel T, Kreienberg R, Sauer G. Intraoperative Strahlentherapie beim Mammakarzinom. *Gynäkologe* 2009; 42:402-408

- 23 Boxman I, Lowik C, Aarden L, Ponc M. Modulation of IL-6 production and IL-1 activity by keratinocyte-fibroblast interaction. J Invest Dermatol 1993; 101:316-324

- 24 Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H, Burgdorf W, Landthaler M (2005). Dermatologie und Venerologie, 5.Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg

- 25 Brenner H, Stegmaier C, Ziegler H. Verbesserte Langzeitüberlebensraten von Krebspatienten. Die unterschätzten Fortschritte der Onkologie. Dtsch Ärztebl 2005; 102:2628-2633

- 26 Budach V, Sauer R. Postoperative Strahlentherapie bei Hochrisikopatientinnen mit Mammakarzinom und adjuvanter Chemotherapie. Strahlenther Onkol 1998;174:106-11(Nr.2)

- 27 Canney PA, Dean S. Transforming growth factor beta: a promoter of late connective tissue injury following radiotherapy? Br J Radiol 1990;63:620-3

- 28 Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, Shen MY, Fowler AJ, Fluhr JW, Williams ML, Elias PM. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. J Am Acad Dermatol 2002; 47:198-208

- 29 Chang-Claude J, Ambrosone CB, Lilla C, Kropp S, Helmbold I, Fournier von D, Haase W, Sautter-Bihl ML, Wenz F, Schmezer P, Popanda O. Genetic polymorphisms in DNA repair and damage response genes and late normal tissue complications of radiotherapy for breast cancer. Br J Canc 2009; 100:1680-1686

- 30 Chon BH, Loeffler JS. The effect of nonmalignant systemic disease on tolerance to radiation therapy. The Oncologist 2002; 7:136-143

- 31 Clarke D, Martinez A, Cox RS. Analysis of cosmetic result and complication in patients with stage 1 and 2 breast cancer treated by biopsy and irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:1807-1813
- 32 Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trial. *Lancet* 2005; 366:2087-2106
- 33 Clarys P, Clijsen R, Barel O. Influence of probe application pressure on in vitro and in vivo capacitance (Corneometer CM 825®) and conductance (Skicon 200 Ex®) measurements. *Skin Res Technol* 2011; 22:in print
- 34 Coleman CN, Turrisi AT. Radiation and Chemotherapy Sensitizers and protectors. *Oncology Hematology* 1990; 10:225-252
- 35 Crohns C, Mundhenke C. Das hereditäre Mammakarzinom. *Gynäkologe* 2009; 42:665-670
- 36 Crowther JM, Sieg A, Blenkiron P et al. Measuring the effects of topical moisturizers no changes in stratum corneum thickness, water gradients and hydration in vivo. *Br J Dermatol* 2008;159:567-57
- 37 Denham JW, Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury-a complex "wound". *Radiother Oncol* 2002;63:129-45
- 38 De Conno F, Ventafridda V, Saita L. Skin problems in advanced and terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6:247-256
- 39 Deutsche Krebsgesellschaft e.V.: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung 2008, W. Zuckschwerdt Verlag 2008. www.awmf.org

- 40 Dikomey E, Brammer J, Johansen J, Bentzen SM, Overgaard J. Relationship between DNA double-strand breaks, cell killing, and fibrosis in confluent skin fibroblasts derived from breast cancer patients. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 2000; 46:481-490
- 41 Dörr W, Jolyon H. Consequential late effects in normal tissues. *Radiother Oncol* 2001;61:223-231
- 42 Ekanayake-Mudiyanselage S, Aschauer H, Schmook FP, Jensen JM, Meingassner JG, Proksch E. Expression of epidermal keratins and the cornified envelope protein involucrin is influenced by permeability barrier
- 43 Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1337-43
- 44 Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:109-122
- 45 Engelke M, Jensen JM, Ekanayake-Mudiyanselage S et al. Effects of xerosis and aging on epidermal proliferation and differentiation. *Br J Dermatol* 1997;137:219-25
- 46 Falkowski S, Trouillas P, Duroux JP. Radiodermatitis prevention with sucralfate in breast cancer: fundamental and clinical studies. *Supp Care Cancer* 2011;19:57-65
- 47 Fiets WE, van Helvoirt RP, Nortier JWR, van der Tweel I, Struikmans H, Graeff A. Acute toxicity of concurrent adjuvant radiotherapy and chemotherapy (CMF versus AC) in breast cancer: a prospective, comparative, non-randomised study. *Eur J Cancer* 2003; 39:1081-1088
- 48 Fisher J, Scott C, Stevens R, et al. Randomized phase III study comparing best supportive care to Biafine as a prophylactic agent for radiation induced skin

- toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) 97-13. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 4, 2000;8:1307-1310
- 49 Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years follow up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Medic* 1995;333:1456-1461
- 50 Flanders KC, Major CD, Arabshahi A, Aburime EE, Okada MH, Fujii M, Blalock TD, Schultz GS, Sowers A, Anzano MA, Mitchell JB, Russo A, Roberts AB. Interference with transforming growth factor-beta/Smad3 signaling results in accelerated healing of wounds in previously irradiated skin. *Am J Pathol* 2003; 163:2247-2257
- 51 Fluhr JW, Feingold KR, Elias PM. Transepidermal water loss reflects permeability barrier status: validation in human and rodent in vivo and ex vivo models. *Exp Dermatol* 2006;15:483-92
- 52 Fluhr JW, Dickel H, Kuss O, Weyher I, Diepgen TL, Berardesca E. Impact of anatomical location on barrier recovery, surface pH and stratum corneum hydration after acute barrier disruption. *Br J Dermatol* 2002; 146: 770-776
- 53 Fluhr JW, Kuss O, Diepgen T et al. Testing for irritation with a multifactorial approach: comparison of eight non-invasive measuring techniques on five different irritation types. *Br J Dermatol* 2001;145:696-703
- 54 Fluhr JW, Gloor M, Lazzerini S et al. Comparative study of five instruments measuring stratum corneum hydration (Corneometer CM 820 and CM 825, Skicon 200, Nova DPM 9003, DermaLab).Part II. In vivo. *Skin Res Technol* 1999; 5:171–178.

- 55 Formenti SC, Chak L, Gill P, Buess EM, Hill CK. Increased radiosensitivity of normal tissue fibroblasts in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and with Kaposi's sarcoma. Int J Radiat Biol 1995; 68:411-412

- 56 Freund U, Harms W: Mammakarzinom; In: Facharztbuch Strahlentherapie; Eds: Wannenmacher M, Debus J, Wenz F, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New-York, Kapitel 18 S.451-482

- 57 Friebe H. Demonstration eines Cancroid des rechten Handrückens, das sich nach langdauernder Einwirkung von Röntgenstrahlen entwickelt hatte. Fortschr Röntgenstr 1902; 6:106-111

- 58 Geng L, Hanson WR, Malkinson FD. Topical or systemic 16, 16 dm prostaglandin E2 or WR-2721 (WR-1065) protects mice from alopecia after fractionated irradiation. Int J Radiat Biol 1992;61:533-7

- 59 Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland-Häufigkeiten und Trends, überarbeitete, aktualisierte Auflage. RoBo Print, Riegelsberg:2006

- 60 Girad P, Berand A, Sirvent A. Study of complementary techniques for measuring cutaneous hydration in vivo in human subjects: NMR spectroscopy, xerotic skin and cosmetics. Skin Research and Technology 2000;6:205-213

- 61 Giesche U, Klinik für Strahlentherapie und onkologische Radiologie, St. Vincentus-Kliniken Karlsruhe (Direktor Priv. Doz. Dr. med J. Claßen)
Kooperatives Brustzentrum Karlsruhe,
www.brustzentrum-karlsruhe.de/aktuelles/vortraege.php

- 62 Gloor M, Hauth A, Gehring W. O/W Emulsions comprise the stratum corneum barrier and improve drug penetration. Pharmazie 2003; 58:709-715

- 63 Gloor M, Gehring W. Eigenwirkungen von Emulsionen auf die Hornschichtbarriere und –hydratation. *Hautarzt* 2003; 54:324-330

- 64 Goldinger A. Ätiologie der Hautreaktionen durch Strahleneinwirkung. *Pharmazeutische Zeitung* 2006; 151:18-27

- 65 Goldsmith C, Haviland J, Tsang Y, Sydenham M, Yarnold J. Large breast size as a risk factor for late adverse effects of breast radiotherapy: Is residual dose inhomogeneity, despite 3D treatment planning and delivery, the main explanation. *Radioth Oncol* 2011; 100:236-240

- 66 Gottlöber P, Krahn G, Peter RU. Cutaneous radiation syndrome: clinical features, diagnosis and therapy. *Hautarzt* 2000; 51:567-574

- 67 Gray JR, McCormick B, Cox L, Yahalom J. Primary breast irradiation in large-breasted or heavy women: analysis of cosmetic outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:347-354

- 68 Haag P, Hanhart N, Müller M und Mitarbeiter (2010/11). *Gynäkologie und Urologie*, 5. Auflage. Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach

- 69 Harwell J, Hussona-Saeed J, Maibach HI. Changes in transepidermal water loss and cutaneous blood flow during the menstrual cycle. *Contact Dermatitis* 1992;27:294-301

- 70 Harris EER, Christensen VJ, Hwang WT, Fox K, Solin LJ. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:11-16

- 71 Heinemann C, Paschold C, Fluhr J, Wigger-Alberti W, Schliemann-Willers S, Farwanah H, Raith K, Neubert R, Elsner P. Induction of a Hardening Phenomen by repeated application of SLS: Analysis of lipid changes in the stratum corneum. *Acta Derm Venereol* 2005; 85:290-295

- 72 Herbolzheimer M. Ist die Teilbrustbestrahlung beim Mammakarzinom eine sinnvolle Innovation? *Onkologie* 2008; 14:630-632
- 73 Herdegen T (2008). *Pharmakologie und Toxikologie*, 1. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- 74 Hermann T, Baumann M, Dörr W. (2006) *Klinische Strahlenbiologie-kurz und bündig*. 5.Kapitel S.79-122, 4.Auflage. Urban und Fischer Verlag bei Elsevier GmbH, München
- 75 Hill A, Hanson M, Bogle MA, Duvic M. Severe radiation dermatitis is related to *Staphylococcus aureus*. *Am J Clin Oncol* 2004; 27:361-363
- 76 Hoeller U, Borgmann K, Feyer P, Souchon R. Zur Interaktion von Strahlentherapie und Tamoxifen beim Mammakarzinom. *Strahlenther Onkol* 2007; 183:535-44
- 77 Hopewell JW, Nyman J, Turesson I. Time factor for acute tissue reaction following fractionated irradiation: a balance between repopulation and enhanced radiosensitivity. *Int J Radiat Biol* 2003; 79:513-24
- 78 Hopewell JW. The skin: its structure and response to ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* 1990; 57:751-773
- 79 Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: Clinical presentation, pathophysiology and treatment 2006. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:28-46
- 80 Imokawa G, Abe A, Jin K et al. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol* 1991;96:523-526

- 81 Jackson SM, Williams ML, Feingold KR, Elias PM. Pathobiology of the stratum corneum. *West J Med* 1993; 158:279-285
- 82 Jager JJ, Volovics L, Schouten LJ, de Jong J, Hupperetes PSGJ, von Meyenfeldt MF, Schutte B, Blijham GH. Loco-regional recurrences after mastectomy in breast cancer: prognostic factors and implications for postoperative irradiation. *Radiat Oncol* 1999; 50: 267-275
- 83 Jensen JM, Fölster-Holst R, Baranowsky A et al. Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2004;122:1423-31
- 84 Jensen JM, Gau T, Schultze J, Lemnitz G, Fölster-Holst R, May T, Abels C, Proksch E. Treatment of acute radiodermatitis with an oil-in-water emulsion following radiation therapy for breast cancer. *Strahl Onkol* 2011; 187: 378-384
- 85 Jones HA, Antonini N, Hart AM, Peterse JL, Horiot JC, Collin F, Poortmans PM, Oei B, Collette L, Struikmans H, Van den Bogaert WF, Fourquet A, Jager JJ, Schinagel AX, Warlam-Rodenhuis CC, Bartelink H. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: A subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:4939-4947
- 86 Kamann S, Ruzicka T. Outside-inside oder Inside-outside? Gestörte Hautbarriere als primärer Defekt beim atopischen Ekzem. *Hautarzt* 2007;58:72-76
- 87 Kao GD, Devine P, Mirza N. Oral cavity and oropharyngeal tumors in human immunodeficiency virus-positive patients: acute response to radiation therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125:873-876
- 88 Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Enster V. Efficacy of screening mammography: A meta-analysis 1995; 273:149-154

- 89 Kirschbaum M, Münstedt K. (2005) Gynäkologie und Geburtshilfe. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- 90 Lammintausta K, Maibach HI, Melnik B, Plewig G. Effects of ultraviolet A and B on the skin barrier: a functional, electron microscopic and lipid biochemical study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1991; 8:129-134
- 91 Lehmann P, Melnik B, Hölzle E, Neumann N, Plewig G. The effect of UV-A and UV-B irradiation on the skin barrier. Skin physiologic, electron microscopy and lipid biochemistry studies. *Hautarzt* 1992; 43:344-351
- 92 Leonardi MC, Gariboldi S, Ivaldi GB et al. A double-blind, randomised, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D in limiting the effects of radiation on the skin: interim analysis. *Eur J Dermatol* 2008;18:317-321
- 93 Liauw SH, Sanfilippo LJ, Santoro E. Breast size versus cosmesis and local control in stages I and II breast carcinoma. *N J Med* 1987; 84: 706-710
- 94 Loden M. The clinical benefit of moisturizers. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19:672-688
- 95 Machado M, Salgado TM, Hadgraft AJ, Lane ME. The relationship between transepidermal water loss and skin permeability. *Int J Pharma* 2010; 384:73-77
- 96 Martin M, Lefaix JL, Delamian S. TGF- β 1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:277-290
- 97 Matuschek C, Budach W. Radiogen bedingte Nebenwirkungen in der onkologischen Therapie. *Gynäkologe* 2008;41:254-261
- 98 Mayer C, Popanda O, Greve B, Fritz E, Illig T, Eckardt-Schupp F, Gomolka M, Benner A, Schmezer P. A radiation-induced gene expression signature as a tool

- to predict acute radiotherapy-induced adverse side effects. *Cancer Letters* 2011;302:20-28
- 99 McDougall CJ, Franklin LE, Gresle SO. Management of Radiation Dermatitis in a patient after mastectomy
- 100 McOskar DE, Beck LW. Characteristics of accommodated (hardened) skin. *J Invest Dermatol* 1967;48:372-383
- 101 McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy: Clinical update. *Seminars in Oncology Nursing* 2011; 27:e1-e17
- 102 Mendelsohn FA, Divino CM, Reis ED, Kerstein MD. Wound care after radiation therapy. *Adv Skin Wound Care* 2002; 15:216-224
- 103 Oestmann E, Lavrijsen APM, Hermans J, Ponc M. Skin barrier function in healthy volunteers as assessed by transepidermal water loss and vascular response to hexyl nicotinate: intra-and inter-individual variability. *Br J Dermatol* 1993; 128:130-136
- 104 Pardeike J, Müller R, Freie Universität Berlin. Moderne Pharmazeutische Technologie 2009. Pharmazie-Lehrbuch.de.Kapitel 4.1 Bestimmung der Hautfeuchtigkeit, Hautelastizität und des Transepidermalen Wasserverlusts (TEWL) S.84-87. www.pharmazie-lehrbuch.de/Kapitel/4-1.pdf
- 105 Peacock J, Ashton A, Bliss J, Bush C, Eady J, Jackson C, Owen R, Regan J, Yarnold J. Cellular radiosensitivity and complication risk after curative radiotherapy. *Radioth Oncol* 2000; 55:173-178
- 106 Peter RU. Pathophysiologie kutaner Strahlenreaktionen. In: Peter RU, Plewig G (Hrsg) *Strahlentherapie dermatologischer Erkrankungen*. Blackwell, Berlin Wien 1996; S. 7-24

- 107 Peter RU. Dermatologie und Venerologie, 2005. Kapitel 40 Erkrankung durch ionisierende Strahlung. 5. Auflage S. 586-589, Springer Medizin Verlag, Heidelberg
- 108 Pezzutto A, Ulrichs T, Burmester GR (2007). Taschenatlas der Immunologie. Grundlagen-Labor-Klinik, 2. Auflage. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart
- 109 Pignol JP, Olivetto I, Rakovich E et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulation radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 2008;26:2085-2092
- 110 Pinnagoda J, Tupker RA, Agner T et al. Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis* 1990;22:164-81
- 111 Pirot F, Berardesca E, Kalia YN, Singh M, Maibach HI, Guy RH. Stratum corneum thickness and apparent water diffusivity: Facile and noninvasive quantitation in vivo. *Pharm Res* 1998; 15:492-494
- 112 Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC et al. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC "boost versus no boost" randomized trial. *Radiother Oncol* 2004; 72:25-33
- 113 Popanda O, Ebbeler R, Twardella D, Helmbold I, Gotzes F, Schmezer P, Thielmann HW, Fournier von D, Haase W, Sautter-Bühl ML, Wenz F, Bartsch H, Chang-Claude J. Radiation induced DNA damage and repair in lymphocytes from breast cancer patients and their correlation with acute skin reactions to radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:1216-1225
- 114 Popanda O, Marquardt JU, Chang-Claude J, Schmezer P. Genetic variation in normal tissue toxicity induced by ionizing radiation. *Mutation Research* 2009; 667:58-69

- 115 Porock D, Nikoletti S, Kristjanson L. Management of radiation skin reaction: Literature reviews and clinical application. *Plast Surg Nursing* 1999; 19:185-191
- 116 Porock D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework. *Eur J Cancer Care* 2002; 11: 33-43
- 117 Porock D, Kristjanson L. Skin reactions during radiotherapy for breast cancer: the use and impact of topical agents and dressings. *Euro J Cancer Care* 1999; 8:143-153
- 118 Porock D, Kristjanson L, Nikoletti S, Cameron F, Pedler P. Predicting the severity of radiation skin reactions in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 1998; 25:1019-29
- 119 Proksch E, Fölster-Holst R, Bräutigam M et al. Role of the epidermal barrier in atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:899-910
- 120 Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Experimental Dermatol* 2008; 17:1063-1072
- 121 Proksch E, Lapachelle JM. The management of dry skin with topical emollients-recent perspectives. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:768-74
- 122 Proksch E. The role of emollients in the management of diseases with chronic dry skin. *Skin Pharmacol Phsiol* 2008;21:75-80
- 123 Proksch E, Holleran WM, Menon GK et al. Barrier function regulates epidermal lipid and DNA synthesis. *Br J Dermatol* 1993; 128:473-482
- 124 Proksch E. Neue Erkenntnisse zur Regulation der Barrierefunktion der Haut. *Hautarzt* 1999;50:461-462 (Interview)

- 125 Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch 2010. Begr. v. Wilibald Pschyrembel. 262. Auflage, de Gruyter Verlag
- 126 Recht A, Solin LJ. Breast-conserving surgery and radiotherapy in early-stage breast cancer: The importance of local control. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21:3-9
- 127 Robinson MK. Intra-individual variations in acute and cumulative skin irritation responses. *Contact Dermatitis* 2001; 45:75-83
- 128 Röper B, kaisig D, Auer F et al. Thêta-Cream versus Bepanthol lotion in breast cancer patients under radiotherapy. A new prophylactic agent in skin care? *Strahlenther Onkol* 2004;180:315-22
- 129 Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997; 15:963-968
- 130 Rudolph R, Kownotzki E. Corneometrie, Sebumetrie and TEWL measurements following the cleaning of atopic skin with a urea emulsion versus a detergent cleanser. *Contact Dermatitis* 2004;50:354-358
- 131 Sauer R, Wenz F, Strnad V, Haase W, Souchon R, Sautter-Bihl ML. Teilbrustbestrahlung nach brusterhaltender Operation bei Brustkrebs. *Strahlenther Onkol* 2005; 181:417-423
- 132 Sauer R, Keilholz L. Akute und chronische Toxizität der Strahlentherapie. *Kompendium intern. Onkologie* 2006; 13:635-650
- 133 Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Feyer P, Haase W, Harms W, Sedlmayer F, Souchon R, Wenz F, Sauer R. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer¹. Breast conserving therapy. *Strahl Onkol* 2007, 183:661-666

- 134 Schmuth M, Wimmer MA, Hofer S et al. Topical corticosteroid therapy for acute radiation dermatitis: a prospective, randomized, double-blind study. *Br J Dermatol* 2002;146:983-91
- 135 Schmuth M, Sztankay A, Weinlich G et al. Permeability barrier function of skin exposed to ionizing radiation. *Arch Dermatol* 2001;137:1019-23
- 136 Schreck U, Paulsen F, Bamberg M et al. Intraindividual comparison of two different skin care conceptions in patients undergoing radiotherapy of the head-and-neck region. *Creme or powder? Strahlenther Onkol* 2002;178:321-9
- 137 Schwindt DA, Wilhelm KP, Maibach HI. Water diffusion characteristics of human stratum corneum at different anatomical sites in vivo. *J Invest Dermatol* 1998; 111:385-389
- 138 Seegenschmiedt H. Management of skin and related reactions to radiotherapy. *Front Radiat Ther Oncol* 2006; 39:102-119
- 139 Smith KJ, Skelton HG, Tuur S, Yeager J, Decker C, Wagner KF. Increased cutaneous toxicity to ionizing radiation in HIV-positive patients. Military Medical Consortium for the Advancement of Retroviral Research (MMCARR). *Int J Dermatol* 1997; 36:779-782
- 140 Souchon R, Ansorge G, Dunst J. Postoperative Strahlentherapie beim invasiven Mammakarzinom. *Onkologe* 2005; 11:457-40
- 141 Statistisches Bundesamt, Deutschland. Pressemitteilung Nr. 48 vom 03.02.11
www.destatis.de
- 142 Stauber M, Weyerstahl T. (2007) Gynäkologie und Geburtshilfe, 3. Auflage. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart
- 143 Streffer C. Genetische Prädisposition und Strahlenempfindlichkeit bei

- normalen Geweben. *Strahlenther Onkol* 1997; 173:462-468
- 144 Tagami H, Kobayashi H, Zhen XS et al. Environmental effects on the function of the stratum corneum. *J Invest Dermatol* 2001;6:87-94
- 145 Taylor AM et al. Ataxia teleangiectasia: a human mutation with abnormal radiation sensitivity. *Nature* 1975; 258: 427-429
- 146 Terhorst D. (2009) *Dermatologie*, 2. Auflage. Elsevier GmbH, München
- 147 Tibbs MK. Wound healing following radiation therapy: a review. *Radiother Oncol* 1997;42:99-106
- 148 Tokarek R, Bernstein EF, Sullivan F, Uitto J, Mitchell JB. Effect of therapeutic radiation on wound healing. *Clin Dermatol* 1994;12:57-70
- 149 Trott KR, Hermann T, Dörr W. *Strahlenwirkungen auf Normalgewebe*, 2002. Urban und Vogel, München
- 150 Turesson I, Nyman J, Holmberg E, Oden A. Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 1065-1075
- 151 Twardella D, Popanda O, Helmbold I, Ebbeler R, Benner A, von Fournier D, et al. Personal characteristics, therapy modalities and individual DNA repair capacity as predictive factors of acute skin toxicity in an unselected cohort of breast cancer patients receiving radiotherapy. *Radiother Oncol* 2003; 69:145-153
- 152 Watkins SA, Maibach HI. The hardening phenomenon in irritant contact dermatitis: an interpretative update. *Contact Dermatitis* 2009; 60:123-130
- 153 Widmer J, Elsner P, Burg G. Skin irritant reactivity following experimental cumulative irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1994;30:35-39

- 154 Williamson D, Dinniwell R, Fung S, Fyles AW et al. Loco-control with conventional and hypofractionated adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *Radioth Oncol* 2010; 95: 317-320
- 155 Wollina U, Liebold K, Konrad H. Treatment of chronic radiation ulcers with recombinant platelet- derived growth factor and a hydrophobic copolymer membrane. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2001;15:455-7
- 156 www.courage-khazaka.de
- 157 Yarnold JR. First results of the randomized UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *Radioth Oncol* 2011 (Article in press)
- 158 Zimmermann JS, Wilhelm R, Niehoff P et al. Therapie und Prophylaxe akuter Strahlenfolgen an Haut und Schleimhaut. Teil 1: Ergebnisse einer bundesweiten Erhebung. *Strahlenther Onkol* 1998;174:142-8

7 Anhang

7.1 Klassifikation der Radiodermatitis:

Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
--------	--------	--------	--------	--------

Keine Hautirritationen sichtbar	Leichtes Erythem oder trockene Desquamation	Mäßiges bis deutliches Erythem oder fleckige feuchte Desquamation Überwiegend auf Hautfalten begrenzt, mäßiges Ödem	Konfluierende feuchte Desquamation ≥ 1,5 cm Durchmesser, nicht auf Hautfalten begrenzt, eindrückbares Ödem	Hautnekrose oder Ulzerationen der gesamten Dermis eventuell mit Blutungen, die nicht von kleinen Traumata oder durch Abschürfungen verursacht wurden
---------------------------------------	--	---	---	---

Tabelle (Tab.)¹

National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3

7.2 Abb. 2 Dörr: „Consequential late effects“

Durch die radiogene Bestrahlung wird die Proliferation von schnell umsetzenden Geweben beeinflusst, wie es z.B. beim Epithel und auch der tiefer gelegenen Komponenten, wie z.B. im Gefäßsystem oder in den Fibroblasten der Fall ist. Es tritt eine akute Strahlenfolge auf. Folgt auf diesen akuten Strahlenschaden noch ein weiteres Trauma, kann dieses im „consequential late effect“ münden [41].

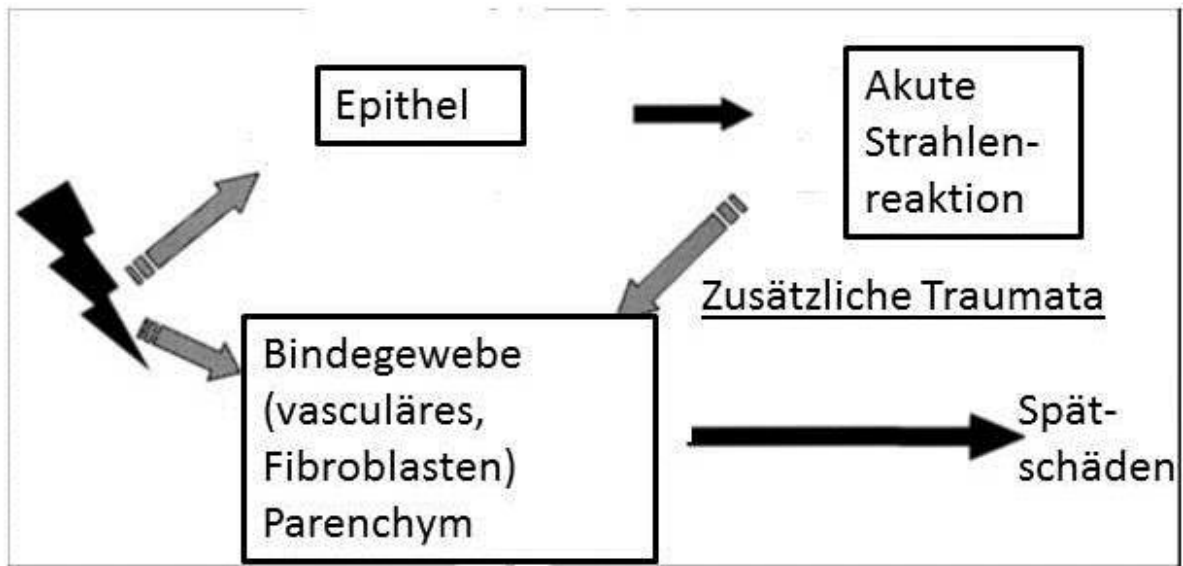


Abb. 2 Dörr "consequential late effects"

7.3 Tab. 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie:

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Frauen, mind. 18 Jahre oder älter	Dunkelhäutige Personen, bei denen die Hautreaktion nicht beurteilt werden kann
Beendete Bestrahlung der Brust nach Mamma-Ca	ONS Score mehr als 3
Max Score von 0-3 auf der ONS Skala	Laufende Chemotherapie oder Bestrahlung
Keine Erkrankungen oder Abnormalitäten, die das Outcome der Studie beeinflussen	Bekannte Allergien gegenüber einer Substanz der Studienmedikation
Unterschiedene Einwilligung zur Studie	Schwangerschaft
	Einnahme von Kortikosteroiden, Antihistaminika innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn
	non-Compliance

7.4 Tab. 3: Demografische Merkmale:

Patientenkollektiv

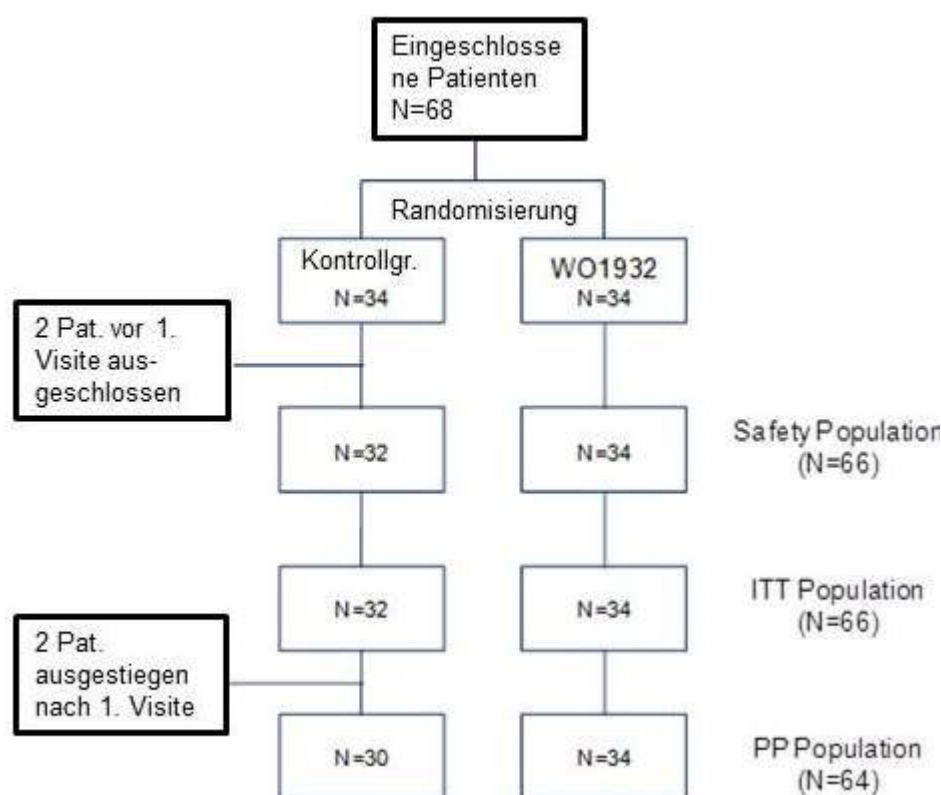
Demografische Merkmale der Pat. bei Studienbeginn

		Gruppen	
		Kontrollgruppe (n=30)	Testgruppe (n=34)
Alter in Jahren	Durchschnitt	56.2	56.9
	Standard Deviation	11.5	10.6
	Minimum	30.0	35.0
	Maximum	79.0	79.0
	Valid N	32	34
Körper- gewicht in kg	Durchschnitt	74.8	72.4
	Standard Deviation	11.9	12.9
	Minimum	55.0	50.0
	Maximum	102.0	104.0
	Valid N	31	34
Körper- größe in cm	Durchschnitt	168.0	166.4
	Standard Deviation	6.4	6.0
	Minimum	158.0	154.0
	Maximum	183.0	177.0
	Valid N	31	34

Standard Deviation=Standardabweichung;

Minimum=kleinster Wert; **Maximum**=größter Wert; **Valid**=Anzahl Prob.

7.5 Abb. 3 Patientenkollektiv



Safety Population

Alle Pat. die in die Studie eingeschlossen worden und wenigstens Tag 1 der Studie abgeschlossen hatten. Es handelte sich um 32 Pat. in der Kontrollgruppe, da hier 2 Pat. ausschieden, die nicht zum Tag 1 erschienen. Das Ausscheiden stand aber in keinem Zusammenhang mit der Studie. Es betraf die Pat. Nr. 18 und 23.

34 Pat. befanden sich in der Behandlungsgruppe.

Intention to Treat (ITT) Population

Die ITT Population bestand aus insgesamt 66 Pat.

Bei dieser Population handelte es sich um die Pat. die in die Analyse einbezogen wurden und auch zur Erstuntersuchung erschienen.

Es befanden sich 32 Pat. in der Kontroll- und 34 Pat. in der Behandlungsgruppe.

Per Protocol (PP) Population

Die PP Population umfasste insges. 64 Pat., wobei 30 Pat. in der Kontroll- und 34 in der Behandlungsgruppe waren.

Diese Gruppe beinhaltet alle protokollmäßig erfassten Studienteilnehmer, wobei die Teilnehmer, die ausschieden nicht erfasst werden.

Es gab 2 Pat. in der Kontrollgruppe, die nach dem 1 Studientag aus der Studie ausstiegen. Es handelte sich um Gründe, die keine Relevanz zur Studie hatten.

Es betraf die Pat. Nr. 28 und 36.

Aus der Behandlungsgruppe stieg keine der Pat. aus.

7.6 Tab. 4 Randomisierungsliste:

1	2	5	8	11	12	13	15	17	19
21	24	25	27	29	30	33	35	38	39
41	43	45	47	49	52	55	56	57	58
61	63	66	67						

Testgruppe

3	4	6	7	9	10	14	16	18	20
22	23	26	28	31	32	34	36	37	40
42	44	46	48	50	51	53	54	59	60
62	64	65	68						

Kontrollgruppe

7.7 Tab. 5 zeigt die Stratum-corneum-Hydratation (Corneometrie) bei allen drei Visiten in Emulsions-behandelter und unbehandelter Haut im Vergleich.

Die Unterschiede zwischen bestrahlter und unbestrahlter Haut waren erst bei der dritten Visite in der Behandlungsgruppe signifikant niedriger als in der Kontrolle ($p = 0.0096$; einseitiger t-Test, ITT-Population).

Corneometrie		unbestrahlt Visite 1	unbestrahlt Visite 2	unbestrahlt Visite 3	bestrahlt Visite 1	bestrahlt Visite 2	bestrahlt Visite 3
Kontrollgruppe	Durchschnitt	81.3	82.3	88.3	57.7	63.3	77.8
	SD	14.3	12.9	15.1	14.7	13.2	16.0
	Median	81.0	82.2	89.2	60.3	67.3	75.7
	Percentile 25	69.8	73.5	77.8	47.5	52.2	67.8
	Percentile 75	89.5	88.5	97.5	68.0	73.3	89.3
	Minimum	51.3	60.7	60.0	31.3	36.0	46.0
	Maximum	113.3	108.0	119.7	94.7	85.7	113.0
	Valid N	32	32	32	32	32	32
	Missing	0	0	0	0	0	0
WO1932	Durchschnitt	78.6	81.5	87.5	57.5	65.8	84.7
	SD	13.7	12.0	12.8	12.1	11.4	10.8
	Median	79.3	80.5	87.2	57.2	65.8	85.2
	Percentile 25	68.0	74.7	79.0	49.3	58.7	78.7
	Percentile 75	84.7	86.0	98.0	67.7	73.0	90.7
	Minimum	48.3	57.3	62.7	36.0	41.3	52.0
	Maximum	110.3	110.0	111.0	86.0	92.7	110.7
	Valid N	34	34	34	34	34	34
	Missing	0	0	0	0	0	0

Tab. 5

SD= Standardabweichung

7.8 Tab. 6 Differenz zwischen bestrahlter und unbestrahlter Haut

Corneometrie		Differenz: unbestrahlt - bestrahlt Visite 1	Differenz: unbestrahlt - bestrahlt Visite 2	Differenz: unbestrahlt - bestrahlt Visite 3
Kontrollgruppe	Durchschnitt	23.6	19.1	10.5
	SD	13.5	10.4	13.1
	Median	26.2	20.8	11.0
	Percentile 25	13.5	10.2	5.5
	Percentile 75	33.7	27.3	15.5
	Minimum	-6.3	-2.0	-17.3
	Maximum	49.7	35.7	52.0
	Valid N	32	32	32
	Missing	0	0	0
WO1932	Durchschnitt	21.1	15.7	2.8

	SD	13.2	12.1	12.9
	Median	17.7	14.8	2.8
	Percentile 25	12.3	7.3	-6.7
	Percentile 75	28.0	21.0	11.7
	Minimum	-3.7	-7.7	-23.3
	Maximum	51.7	49.7	27.0
	Valid N	34	34	34
	Missing	0	0	0

Tab. 6: Differenz zwischen bestrahlter und unbestrahlter Haut

Standard Deviation=Standardabweichung;

Minimum=kleinster Wert; **Maximum**=größter Wert; **Valid**=Anzahl Prob.

7.9 Tab. 7: zeitlicher Verlauf des transepidermalen Wasserverlustes in der Behandlungs- und Kontrollgruppe gemessen bei der 1.,2. und 3. Visite.:

TEWL		Unbestrahlt Visite 1	Unbestrahlt Visite 2	Unbestrahlt Visite 3	bestrahlt Visite 1	bestrahlt Visite 2	bestrahlt Visite 3
Kontrollgruppe	Durchschnitt	7.80	6.68	5.64	4.34	3.95	4.28
	SD	5.86	6.15	4.54	2.07	1.30	1.40
	Median	5.85	5.10	5.27	3.82	3.60	4.22
	Percentile 25	4.23	3.47	3.30	3.20	3.17	3.07
	Percentile 75	7.80	6.77	6.40	5.07	4.13	5.07
	Minimum	2.13	2.27	1.87	2.27	2.20	2.23
	Maximum	23.83	33.77	27.90	13.27	7.30	7.27
	Valid N	30	30	30	30	30	30
	Missing	0	0	0	0	0	0
WO1932	Durchschnitt	8.36	9.25	7.73	4.89	5.64	4.60
	SD	6.13	6.38	4.92	3.17	3.56	2.92
	Median	6.10	7.43	6.02	4.00	4.27	3.83
	Percentile 25	4.33	4.23	4.73	3.27	3.43	2.93
	Percentile 75	8.07	12.00	8.00	4.63	6.43	5.33
	Minimum	2.73	2.43	3.37	2.33	2.50	1.63
	Maximum	28.23	28.17	23.47	15.30	17.20	15.20
	Valid N	34	34	34	34	34	34
	Missing	0	0	0	0	0	0

Tab. 7

Standard Deviation=Standardabweichung;

Minimum=kleinster Wert; **Maximum**=größter Wert; **Valid**=Anzahl Prob.

7.10 Tab. 8 Differenz zwischen der unbestrahlten und bestrahlten Haut der 3 Visiten in Bezug auf den transepidermalen Wasserverlust:

TEWL		Differenz: nicht bestrahlt - bestrahlt Visite 1	Differenz: nicht bestrahlt - bestrahlt Visite 2	Differenz: nicht bestrahlt - bestrahlt Visite 3
Kontrollgruppe	Durchschnitt	3.5	2.7	1.4

	SD	6.0	5.8	4.1
	Median	1.6	1.3	.9
	Percentile 25	.1	-.2	-.3
	Percentile 75	4.0	3.4	2.1
	Minimum	-2.0	-2.5	-5.3
	Maximum	20.6	26.6	20.7
	Valid N	30	30	30
	Missing	0	0	0
WO1932	Mean	3.5	3.6	3.1
	SD	5.2	5.4	3.5
	Median	1.9	2.5	2.2
	Percentile 25	.9	.8	1.1
	Percentile 75	3.9	5.3	4.0
	Minimum	-5.8	-5.6	-1.8
	Maximum	15.0	22.8	14.5
	Valid N	34	34	34
	Missing	0	0	0

Tab.8

Standard Deviation=Standardabweichung;

Minimum=kleinster Wert; **Maximum**=größter Wert; **Valid**=Anzahl Prob.

7.11 Tab. 9: ONS Score der Behandlungs- sowie Kontrollgruppe aller 3 Visiten:

		Kontrollgruppe		WO1932	
		n	%	n	%
ONS Radiation Skin Score (Tag1)	Keine Hautreaktion	1	3.3%	0	.0%
	Geringfügiges oder dumpfes Erythem	5	16.7%	8	23.5%
	Hochrotes Erythem	23	76.7%	25	73.5%
	Trockene Desquamation mit oder ohne Erythem	1	3.3%	1	2.9%
	Total	30	100.0%	34	100.0%
ONS Radiation Skin Score (Tag8)	Keine Hautreaktion	2	6.7%	1	2.9%
	Geringfügiges oder dumpfes Erythem	20	66.7%	27	79.4%
	Hochrotes Erythem	7	23.3%	6	17.6%
	Trockene Desquamation mit oder ohne Erythem	1	3.3%	0	.0%
	Total	30	100.0%	34	100.0%
ONS Radiation Skin Score (letzte Visite)	Keine Hautreaktion	6	20.0%	14	41.2%
	Geringfügiges oder dumpfes Erythem	24	80.0%	20	58.8%
	Hochrotes Erythem	0	.0%	0	.0%
	Trockene Desquamation mit oder ohne Erythem	0	.0%	0	.0%
	Total	30	100.0%	34	100.0%

Tab. 9

8 Abkürzungsverzeichnis

Allgemein übliche Abkürzungen, wie z. B., u. a. oder ähnliche, werden in diesem Verzeichnis nicht aufgeführt

Abb.	Abbildung
AT	A taxia t eleangiectasia
BH	B üsten h alter
BMI	B ody- M ass- I ndex
BRCA	B Reast C Ancer (Brustkrebsgen)
Ca	Carcinom
corn.	corneum
CRF	C ase R eport F orm (Dokumentationsbogen)
DNS,DNA	D esoxy r ibonukleins s äure
EGF	E pidermal- G rowth- F actor (Wachstumsfaktor)
FGF	F ibroblast G rowth F actor (Wachstumsfaktor)
GLA	γ -Linolensäure
Gy	G ray (radiologische Dosisgröße)
HIV	H umanes I mmundefizienz V irus
IL	I nter l eukin (Zytokin, Botenstoff)
MM	M ess m ethode
MP	M ess p unkt
Pat.	Patient
PGE2	P rostaglandin E ₂
Prob.	Proband
RD	R adiodermatitis
RE	R isiko e rhöhung
RF	R isikofaktor
SKT	S kalenteil
Str.	Stratum
Tab.	Tabelle
TEWL	T ranse p idermal W ater L oss (transepidermaler Wasserverlust)
TNF	T umornekrose f aktor
UV	U ltraviolett

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich bei dieser Arbeit begleitet haben. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ehrhardt Proksch für die freundliche Überlassung dieses Themas und seiner hervorragenden Unterstützung bei der Dissertation.

Dr. med. M.-J. Jensen danke ich für die nette Einarbeitung in das Thema.

Bei Frau Prof. Dr. med. Regina Fölster-Holst möchte ich mich für die Möglichkeit der Nutzung der Räume bedanken, in denen ich die Untersuchungen durchführen konnte.

Danken möchte ich auch der Abteilung für Strahlentherapie Dr. med. Schulze und der Study Nurse Heide Böse sowie der Photographin Roswitha Segler.

Insbesondere danke ich meiner Mutter, die mir immer zur Seite stand und mir dieses alles ermöglicht hat sowie meinem Freund Julian für seinen unermüdlichen Optimismus.

10 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist aus Gründen des Datenschutzes in der Version nicht enthalten.